

Synthese und Eigenschaften
von substituierten
(2-Alkoxycarbonyl-äthyliden)-
ammoniumsalzen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

JOCHEN GRÄTZEL v. GRÄTZ

aus Calbe/Saale

Marburg 1976

Druck: Mauersberger, Marburg

Synthese und Eigenschaften
von substituierten
(2-Alkoxycarbonyl-äthyliden)-
ammoniumsalzen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

JOCHEN GRÄTZEL v. GRÄTZ

aus Calbe/Saale

Marburg 1976

Druck: Mauersberger, Marburg



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philippos-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 2. 2. 1976

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 2. 1976

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn auf
Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme.

Für seine großzügige Unterstützung
und seinen stets hilfreichen Rat
möchte ich ihm an dieser Stelle
herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

	Seite
1. Einleitung	1
2. Darstellung von (2-Alkoxy-carbonyl-äthyliden)- dialkylammoniumsalzen	3
2.1. durch Alkylierung von Enaminen	6
2.1.1. Alkylierung von 3-Dimethylamino- methacrylsäure-äthylester	6
2.1.2. Alkylierung von 3-Dimethylamino- crotonsäure-äthylester	11
2.2. durch Protonierung von Enaminen	12
2.2.1. Protonierung von 3-Dimethylamino- crotonsäure-äthylester	14
2.2.2. Protonierung von 3-Dimethylamino- methacrylsäure-äthylester	17
2.2.3. Protonierung von 3-Dimethylamino- acrylsäure-äthylester	21
2.2.4. Alkylierung von 3-Dimethylamino- acrylsäure-äthylester	25
2.2.5. Protonierung weiterer Enamine	28
2.2.6. ^{13}C -NMR-Spektren	34
3. Nucleophile Additionen an (2-Alkoxy- carbonyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalze	37
3.1. Umsetzung von (2-Äthoxycarbonyl-2-methyl- propyliden)-dimethylammonium-jodid	38
3.1.1. mit Phenylmagnesiumbromid	38
3.1.2. mit Methylmagnesiumbromid	39
3.1.3. mit Dimedon	39
3.1.4. mit Acetophenon	40

	Seite
3.2. Umsetzung von (2-Äthoxycarbonyl-propyliden)- dimethylammonium-tetrafluoroborat	42
3.2.1. mit Grignard-Reagenzien	42
3.2.2. mit Dimedon	44
3.2.3. mit Acetophenon	50
3.3. Umsetzung von (2-Äthoxycarbonyl-äthyliden)- dimethylammonium-tetrafluoroborat	52
3.4. Umsetzung von (2-Äthoxycarbonyl-1-methyl- äthyliden)-dimethylammonium-tetrafluoroborat	55
3.5. Umsetzung höher substituierter Iminiums Salze	56
4. Selbstkondensationen von (2-Alkoxycarbonyl- 1-methyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalzen	57
4.1. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus	59
4.1.1. Untersuchungen zur Stabilität der Salze	59
4.1.2. Überprüfung der Struktur des Aromaten	61
4.1.3. Untersuchungen zur Reaktivität der Estergruppe	64
4.1.4. Spektroskopische Untersuchungen an Iminium- chloridlösungen	66
4.1.5. Vorschlag für einen Reaktionsmechanismus	71
4.2. Optimierung der Synthese	74
4.3. Reaktionen von substituierten (2-Alkoxycarbonyl- 1-methyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalzen	76
4.4. Reaktionen von (2-Äthoxycarbonyl-1-methyl- propyliden)-dimethylammoniumsalzen	80
5. Zusammenfassung	85
6. Literaturverzeichnis	134

Experimenteller Teil

	Seite
I Allgemeine Bemerkungen	89
II Vorschriften nach Verbindungsnummern	
<u>11</u> (2-Äthoxycarbonyl-2-methyl-propyliden)- dimethylammonium-jodid	90
<u>14</u> (2-Äthoxycarbonyl-1-propenyl)-trimethyl- ammonium-bromid	91
<u>16</u> (2-Äthoxycarbonyl-1-methyl-propyliden)- dimethylammonium-jodid (2-Äthoxycarbonyl-1-methyl-äthyliden)- dimethylammoniumsalze	92
<u>18</u> Iminiumchlorid	94
<u>19</u> Iminiumtetrafluoroborat (2-Äthoxycarbonyl-propyliden)-dimethyl- ammoniumsalze	95
<u>20</u> Iminiumtetrafluoroborat	96
<u>21</u> Iminiumchlorid	97
<u>22</u> Enammoniumchlorid	98
<u>26</u> (2-Äthoxycarbonyl-äthyliden)-dimethylammonium- tetrafluoroborat	98
<u>28</u> 3-Dimethylamino-3-phenyl-2-propensäure- äthylester	100
<u>29</u> 3-(1-Pyrrolidino)-2-pentendisäure-dimethylester	101
<u>30</u> 3-Dimethylamino-2-pentendisäure-dimethylester	102
<u>33a</u> 3-Dimethylamino-2-methyl-3-butensäure- äthylester	102
<u>33b</u> 3-Dimethylamino-2-methyl-2-butensäure- äthylester	102

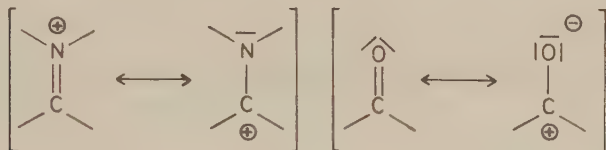
	Seite
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Tetrafluoroborate <u>38</u> und <u>40</u>	103
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chloride <u>35</u> und <u>41</u>	103
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Trifluoroacetate <u>34</u> , <u>37</u> und <u>39</u>	104
<u>38</u> (2-Äthoxycarbonyl-1-phenyl-äthyliden)-dimethylammonium-tetrafluoroborat	104
[2-Methoxycarbonyl-1-(methoxycarbonyl-methyl)-äthyliden]-pyrrolidiniumsalze	
<u>40</u> Iminiumtetrafluoroborat	106
<u>41</u> Iminiumchlorid	106
<u>42</u> 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionsäure-äthylester	107
<u>43</u> Perchlorat	108
<u>44</u> 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-buttersäure-äthylester	109
<u>47</u> 3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-cyclohexan-1-yliden)-2,2-dimethyl-propionsäure-äthylester	110
<u>48</u> 4-Benzoyl-2,2-dimethyl-3-butensäure-äthylester	111
<u>49</u> erythro-3-Dimethylamino-2-methyl-3-phenyl-propionsäure-äthylester	112
<u>52</u> 2-Äthoxycarbonyl-1-(3-hydroxy-5,5-dimethyl-1-oxo-2-cyclohexen-2-yl)-propyl-dimethylammonium-tetrafluoroborat	113
<u>53</u> 3-(3-Hydroxy-5,5-dimethyl-1-oxo-2-cyclohexen-2-yl)-2-methyl-acrylsäure-äthylester	115
<u>54</u> 3,7,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin-5-on	116
<u>56</u> [2-Äthoxycarbonyl-1-(benzoyl-methyl)-propyl]-dimethylammonium-tetrafluoroborat	117

	Seite
<u>57</u> 4-Benzoyl-3-dimethylamino-2-methyl- buttersäure-äthylester	118
<u>58</u> (1,8-Dioxo-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8- octahydro-9-xanthenyl)-essigsäure-äthylester	119
<u>63</u> 4,7,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin-5-on	121
<u>64</u> 6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure- äthylester	121
<u>67</u> 5-Dimethylamino-7-methyl-4-oxo-2-trichlormethyl- 4H-1,3-benzodioxin	123
<u>66</u> 6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure	124
<u>73</u> 3-Dimethylamino-5-methyl-phenol	125
<u>75</u> 4-Äthyl-6-dimethylamino-2-hydroxy-5-methyl- benzoesäure-äthylester	126
<u>76</u> 6-Dimethylamino-2-hydroxy-5-phenyl-4-(phenyl- methyl)-benzoesäure-äthylester	128
<u>77</u> 4-Hydroxy-1,3-dimethoxycarbonyl-2-pyrrolidino- 6-phenyl-essigsäure-methylester	129
<u>80</u> 1-Carboxy-2-dimethylamino-4-hydroxy-3-methoxy- carbonyl-6-phenyl-essigsäureanhydrid	130
<u>81</u> (1-Methyl-propyliden)-dimethylammonium-jodid	131
<u>84</u> 2,6-Dioxo-1,4,5-trimethyl-3-cyclohexen-1- carbonsäure-äthylester	132

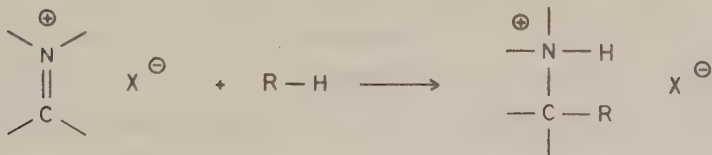
Theoretischer Teil

1. Einleitung

Iminiumsalsze sind eine seit langem bekannte Stoffklasse, deren Kennzeichen eine positivierte Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung ist. Ihre Verwandtschaft zu Carbonylverbindungen wird deutlich bei einem Vergleich der mesomeren Grenzstrukturen:



Das Iminiumsystem zeichnet sich durch starke Elektrophilie aus, die so groß sein kann, daß C-H-acide Substanzen selbst ohne Hilfsbase α -aminoalkyliert werden, wie Böhme¹⁻²⁾ und Mitarbeiter zeigten (Schema 1).

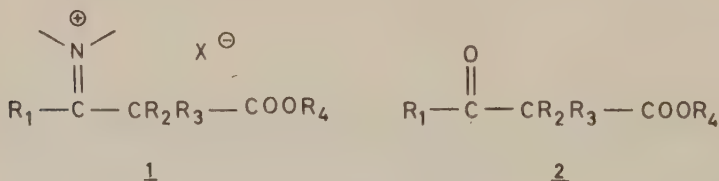


Schema 1

Diese Reaktionsfähigkeit, auch gegenüber zahlreichen anderen nucleophilen Reagenzien, macht Iminiumsalsze zu einem wichtigen Zwischenprodukt bei organischen Synthesen.

Ihre Darstellung ³⁾ kann erfolgen durch Protonierung und Alkylierung von Enaminen, Alkylierung von Aldiminen und Ketiminen, Spaltung kovalenter Bindungen in N-C-Y-Systemen oder durch direkte Reaktion von Carbonylverbindungen mit Salzen sek. Amine.

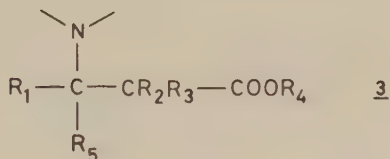
Auf diesem Wege erhaltene mehr oder weniger stark substituierte Iminiumsalze sind relativ zahlreich und ausführlich beschrieben worden ³⁾. Eine Ausnahme bilden 2-Alkoxycarbonyl-äthyliden-ammoniumsalze 1, Verbindungen also, die sich formal von β -Ketoestern der Struktur 2 herleiten.



In verschiedenen Veröffentlichungen erscheinen sie als nicht isolierte, z.T. postulierte Zwischenprodukte ⁴⁻⁶⁾ oder werden als sehr feuchtigkeitsempfindliche, zersetzliche Substanzen erwähnt ^{6,7)}. Als bei Raumtemperatur stabil beschrieben wurde ein Dipropylaminoderivat ($\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{X} = \text{J}$) ⁸⁾, ein IR-Spektrum liegt vor von dem Hydrochlorid eines Aminocrotonsäureesters ⁹⁾.

Meine Aufgabe war nun, die Darstellung weiterer Iminiumsalze der Struktur 1 zu versuchen und ihre chemischen und spektroskopischen Eigenschaften zu beschreiben. Anschließend sollten Umsetzungen mit nucleophilen Reagenzien durchgeführt werden, bei denen als Endprodukte substituierte

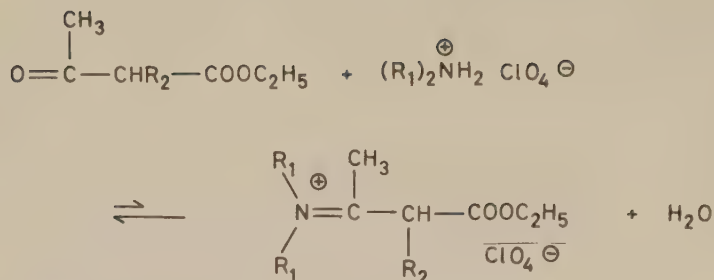
β -Aminosäureester der Struktur 3 erwartet wurden. Um die Zahl der dabei möglichen Nebenreaktionen einzuschränken,



versuchte ich als Ausgangssubstanzen vorwiegend Dimethylammoniumsalze einzusetzen.

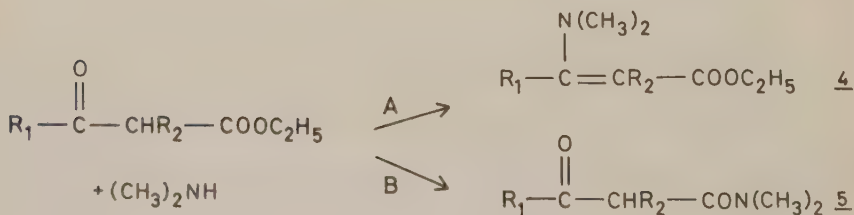
2. Darstellung von (2-Alkoxycarbonyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalzen

Das auf den ersten Blick einfachste Verfahren zur Darstellung der gewünschten Iminiumsalze, nämlich die Kondensation von z.B. Dimethylammoniumperchlorat und β -Ketoester ¹⁰⁾ erwies sich als unbrauchbar. Bei azeotroper Destillation des Gemisches kam es nicht zu Wasserabscheidung. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt also völlig auf Seiten der Hydrolyseprodukte (Schema 2).



Schema 2

Als geeignete Ausgangsstoffe dagegen erwiesen sich Enamine der Struktur 4, die mehr oder weniger leicht bei der Umsetzung von β -Ketoestern mit Dimethylamin gebildet werden (Schema 3, Weg A).

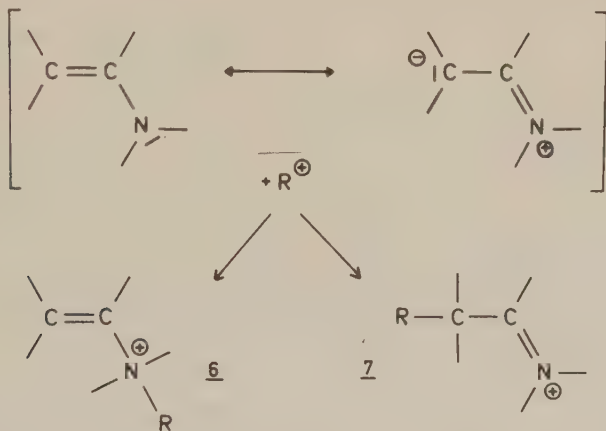


Schema 3

Schwierigkeiten machte häufig eine als Konkurrenzreaktion auftretende Aminolyse, die zu β -Keto-säureamiden 5 führte (Weg B). Ausreichend reine Enamine konnten deshalb oft nur durch sorgfältigste Fraktionierung an der Spaltrohr-

kolonne gewonnen werden. In einigen Fällen mußte ich andere Synthesewege beschreiten.

Das Reaktionsverhalten der Enamine ist vergleichbar mit dem des Enolsystems. Elektrophile Teilchen können sowohl am Stickstoff als auch am β -Kohlenstoff angreifen unter Bildung von Enammonium- bzw. Iminiumkationen (6 bzw. 7, Schema 4).



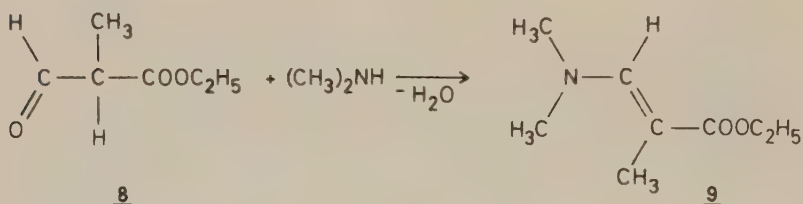
Schema 4

Mögliche Enaminreaktionen, die diesem Schema folgen, sind z.B. Alkylierung, Protonierung, Acylierung und Halogenierung ¹¹⁾.

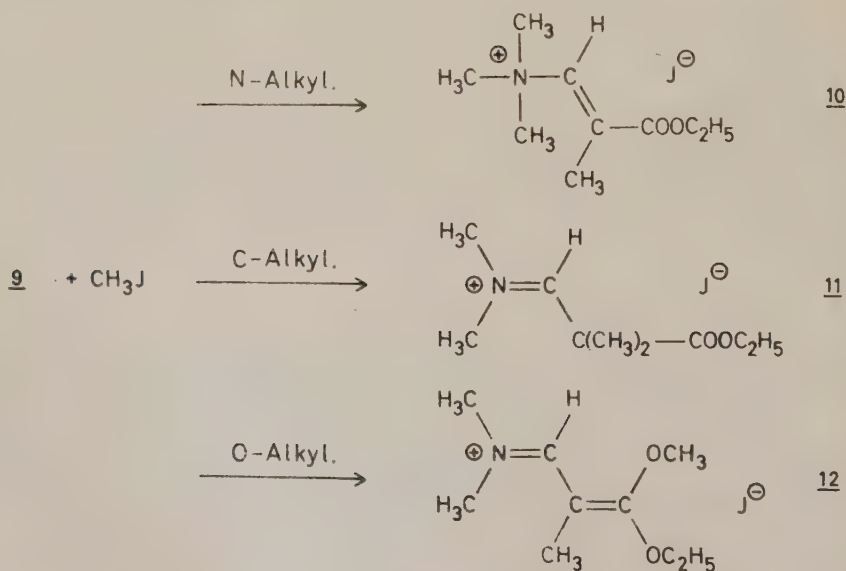
2.1. Darstellung von (2-Alkoxy-carbonyl-äthyliden)-
dialkylammoniumsalzen durch Alkylierung von Enaminen

2.1.1. Alkylierung von 3-Dimethylamino-methacrylsäure-
äthylester

Durch Umsetzung von 2-Formylpropionsäureäthylester 8 mit Dimethylamin erhielt ich das Enamin 9, den 3-Dimethylamino-methacrylsäure-äthylester ¹²⁾. Bei einer Alkylierung

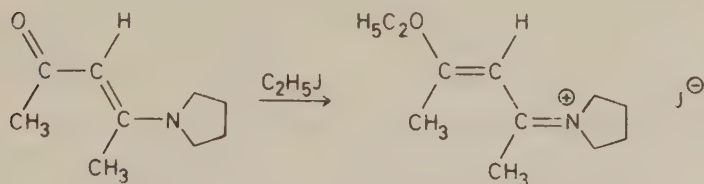


mit z.B. Methyljodid waren theoretisch drei Produkte möglich ¹³⁻¹⁹⁾ (Schema 5).



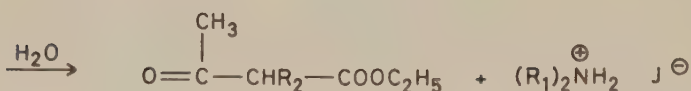
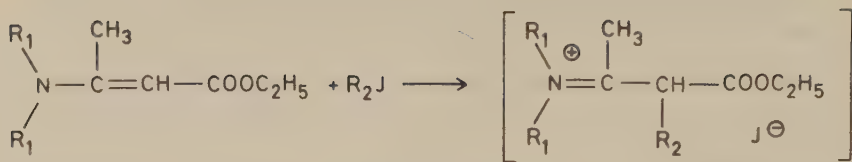
Schema 5

Bei Untersuchungen in den Arbeitskreisen um Stork und Opitz wurde festgestellt, daß N-Alkylierung bevorzugt eintritt bei der Reaktion von Enaminen aus Aldehyden mit unaktivierten Alkylhalogeniden (Methyljodid, Äthylbromid u.a.) ¹³⁾. Die Verwendung von starken Elektrophilen (Allyl-, Benzylchlorid, α -halogenierter Äther) führt in diesen Fällen dagegen zu C-Alkylierung. Nur C-Alkylierung wurde beobachtet bei Enaminen cyclischer Ketone ^{13,15)} und Enaminen mit voluminösen N-Alkylgruppen ^{16,17)}. Enaminoketone wiederum reagieren bevorzugt am Sauerstoff ^{18,19)}, z.B.



Hinweise auf den wahrscheinlichsten Reaktionsverlauf geben Versuche von Collie ⁴⁾, Robinson ⁵⁾ und Mistrjukov ²⁰⁾.

Alkylierung von Aminocrotonsäureestern und sofortige Hydrolyse des erhaltenen Produktes führte nämlich zu 2-Alkyl-3-oxo-estern, was nur bei Annahme einer Iminiumsalz-Zwischenstufe zu erklären ist (Schema 6).



Schema 6

In der Tat zeigte sich, daß die Reaktion im Bombenrohr bei 100° C in 90proz. Ausbeute zum C-alkylierten Salz 11 führte. Die nach Reinigung erhaltenen Kristalle sind unter Stickstoff bei Ausschluß von Feuchtigkeit stabil, an der Luft zerfließen sie unter Hydrolyse. Der Strukturbeweis kann leicht über das ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 1) geführt werden.

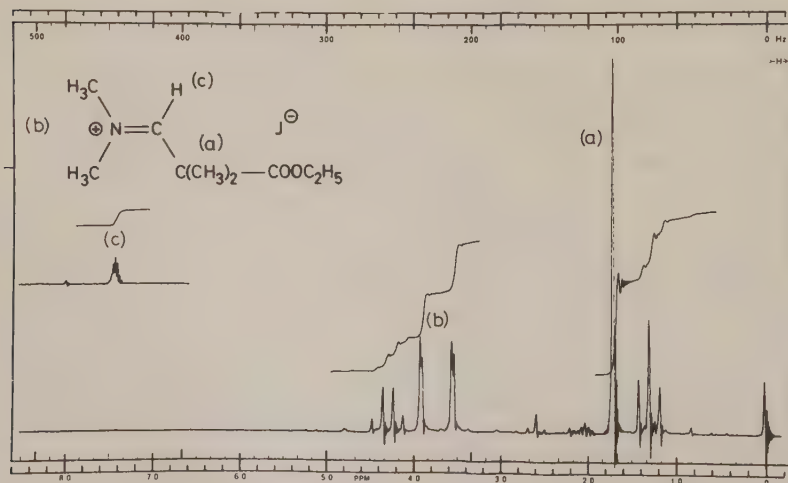
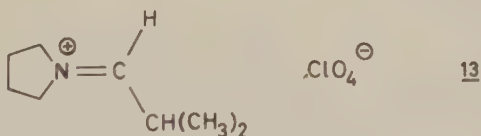


Abb. 1 : NMR-Spektrum (CD₃CN) von 11

Charakteristisch für die Iminiumstruktur des Salzes sind getrennte Signale für die beiden N-Methylgruppen infolge Aufhebung der Rotation um die C-N-Achse (Protonen b, 3,53 und 3,93 ppm) sowie die Verschiebung des Enamin-Vinylprotons (7,3 ppm) zu niedrigem Feld (Proton c, 9,10 ppm), die durch die delokalisierte positive Ladung am Stickstoff hervorgerufen wird. Zusätzliche Aufspaltungen dieser Signale (die beiden N-Methylgruppen erscheinen als Dubletts, das Vinylproton als Multiplett) zeugen von einer long-range-Kopplung (Größenordnung 1,5 - 2 Hz) über die C-N-Doppelbindung hinweg. Eine derartige Kopplung ist schon im Spektrum des N-Isobutyliden-pyrrolidinium-perchlorats 13 beobachtet worden ¹⁰⁾.



Das O-alkylierte Produkt 12 sollte allerdings ähnliche Aufspaltungen ergeben. Das Singulett für zwei Methylgruppen bei 1,72 ppm (Protonen a) schließt diese Möglichkeit mit Sicherheit aus.

Trotz Verwendung eines relativ schwachen Elektrophils und eines von einer Formylverbindung herzuleitenden Enamins wurde also ein ausschließlich C-alkyliertes Produkt erhalten.

Daß aber die Struktur des Enamins (Basizität, sterische Verhältnisse etc.) nicht der einzige reaktionsbestimmende Faktor ist, zeigten Alkylierungsversuche bei Raumtemperatur. Neben nicht umgesetzten Ausgangsstoffen erhielt ich Gemische von Iminium- und Enammoniumsalzen (Verhältnis 1:1 bzw. 4:1 bei Alkylierung mit Methylbromid bzw. -jodid).

Abb. 2 zeigt zum Vergleich ein Spektrum des auch an freier Luft stabilen Enammoniumbromids 14. Charakteristisch ist das Singulett b bei 3,58 ppm für die drei N-Methylgruppen (freie Drehbarkeit um die C-N-Achse), ferner Allylkopplung der Protonen c (Multipllett bei 7,25 ppm) und a (Dublett bei 2,27 ppm).

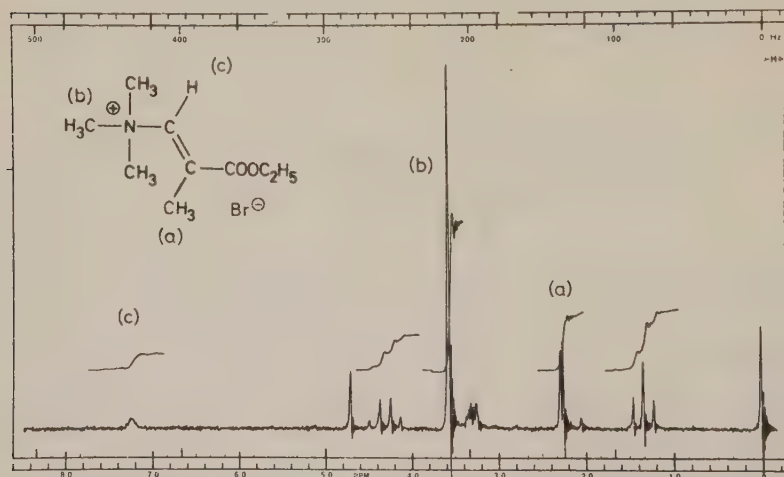
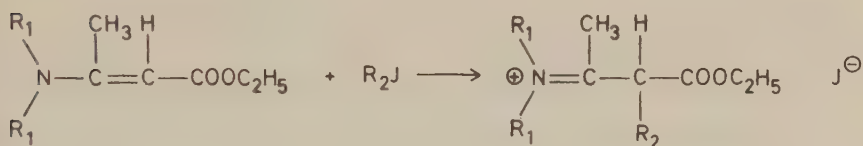


Abb. 2 : NMR-Spektrum (CD₃OD) von 14

2.1.2. Alkylierung von 3-Dimethylamino-crotonsäure- äthylester

Als weiteres Beispiel alkylierte ich den 3-Dimethylamino-crotonsäure-äthylester 15, ein aus Acetessigester und Dimethylamin leicht zugängliches Enamin ²¹⁾. Ich erhielt bereits bei Raumtemperatur in 98proz. Ausbeute das Iminiumsalz 16.



15: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$

16: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$

17: $\text{R}_1 = \text{C}_3\text{H}_7, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$

Diese Reaktion ist in vielen Varianten zur Synthese von α -monoalkylierten β -Ketoestern herangezogen worden ^{4,5,8,20)}, in einem Fall ⁸⁾ ist die Zwischenstufe, das Salz 17 isoliert worden. Seine relativ voluminösen Substituenten machen es weit weniger hydrolyseempfindlich als die Verbindung 16, diese wiederum ist stabiler als das Salz 11, bei dem keine zusätzliche Methylgruppe am C-1 den Angriff eines Nucleophils behindert.

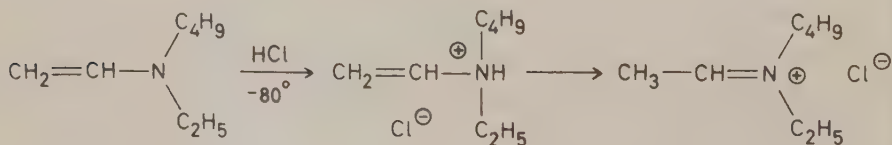
Ebenfalls sterische Gründe sind dafür verantwortlich zu machen, daß die Alkylierung des Dimethylaminocrotonsäureesters 15 weitaus leichter und selektiver als die des

Isomeren 9 verläuft. Einerseits ist der elektrophile Angriff am unsubstituierten C-2 erleichtert, andererseits der am Stickstoff erschwert (ungünstiger Übergangszustand, da sich die Substituenten im Enammoniumsalz sehr nahe kommen müssen).

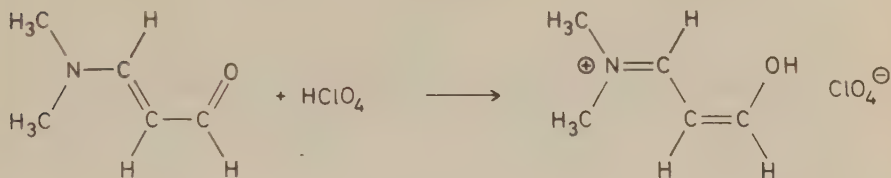
Das NMR-Spektrum des Iminiumsalzes 16 (vergl. Tab. 1b S.33) zeigt die erwarteten Signale. Auffällig gegenüber 11 ist, daß durch die Methylgruppe am C-1 die Umgebung der N-Methylgruppen sehr ähnlich wird, was sich in einer fast gleichen chemischen Verschiebung äußert.

2.2. Darstellung von (2-Alkoxycarbonyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalzen durch Protonierung von Enaminen

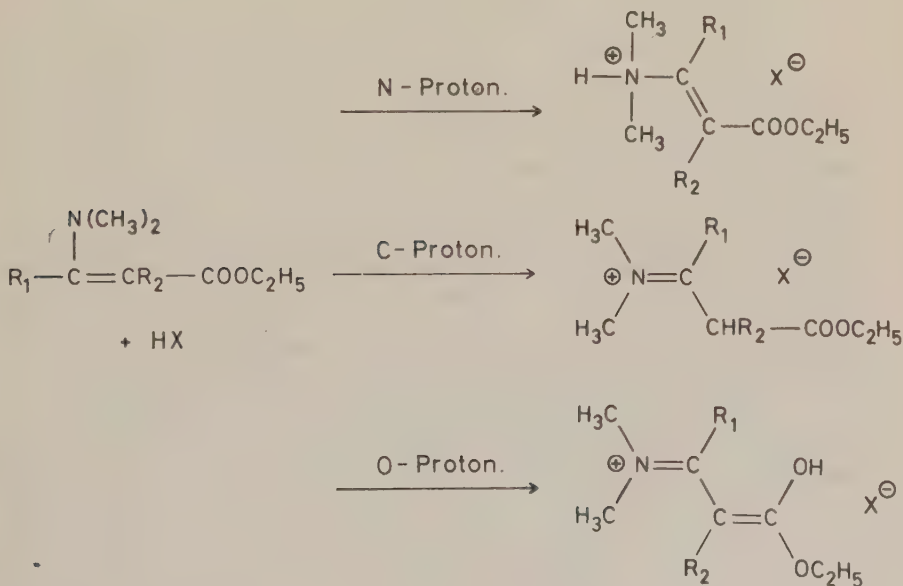
Die Darstellung von Iminiumsalzen durch Protonierung von Enaminen ist in einer Reihe von Arbeiten beschrieben worden ²²⁻²⁷). Genaue Untersuchungen des Reaktionsablaufs hatten zu dem Ergebnis geführt ²⁸⁻³⁰), daß zunächst in einer kinetisch kontrollierten Reaktion der Stickstoff protoniert wird. Je nach Enamintyp erfolgt dann mehr oder weniger schnell eine Umlagerung in das thermodynamisch stabilere C-protonierte Produkt, das Iminiumsalz also. Dieses Verhalten zeigen z.B. einfache Vinylamine ²⁶):



β -Enaminoketone demgegenüber reagieren bevorzugt am Sauerstoff 18,31-33), so das 3-Dimethylamino-acrolein 34,7).



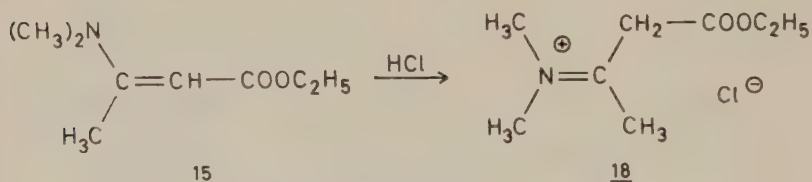
Als mögliche Protonierungsprodukte kamen also bei den von mir untersuchten Enaminen des Typs 1 wiederum drei Salze (entsprechend N-, C- und O-Protonierung) in Frage (Schema 7).



Schema 7

2.2.1. Protonierung von 3-Dimethylamino-crotonsäure-äthylester

Bereits Witkop ⁹⁾ hat dem bei der Protonierung von Aminocrotonsäureester erhaltenen Salz Iminiumstruktur zugeordnet. Er stützte sich dabei auf die Lage der Ester-carbonylbande im IR-Spektrum des festen Salzes. Zu gleichem Ergebnis sollte daher auch Protonierung des Dimethylaminoderivates 15 führen.



Ich leitete trockenen Chlorwasserstoff in eine ätherische Lösung des Enamins. Unter leichter Erwärmung kam es zur Abscheidung eines farblosen, an der Luft augenblicklich zerfließenden Salzes. Sein IR-Spektrum in Nujol (Abb. 3) zeigt die schon von Witkop beobachtete Absorption der nicht konjugierten Ester-carbonylgruppe bei 1720 cm^{-1} . Darüberhinaus erscheint eine auch für alle folgenden Iminiumsalze charakteristische Bande der C-N-Doppelbindung bei 1680 cm^{-1} . O-H oder N-H-Schwingungsbanden können dagegen nicht beobachtet werden.

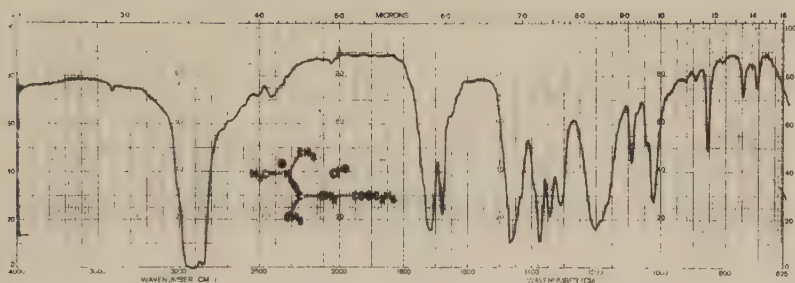


Abb. 3 : IR-Spektrum (Nujol) von 18

Überraschenderweise enthält das NMR-Spektrum dieser als Iminiumsals 18 identifizierten Verbindung (Abb. 4) nicht ein Singulett (mit Feinstruktur) für die C-2-Methylen-gruppe im Bereich von 4,2 ppm, sondern einen Hügel bei tieferem Feld (Protonen c, 4,8 ppm). Im Rahmen der NMR-Zeitskala erfolgt demnach Austausch der entsprechenden Protonen. Bereits nach wenigen Minuten erscheinen im Spektrum Signale von Zersetzungsprodukten (u.a. Dimethylammonium-chlorid) und nach 12 Stunden bei Raumtemperatur hatte schon mehr als die Hälfte reagiert. Dieses Verhalten wird in Abschnitt 4. näher untersucht.

Es lag nahe, Zersetzung des Salzes und Austausch der Pro-tonen miteinander in Verbindung zu bringen. Da die geplan-ten Umsetzungen stabile Iminiumsals voraussetzten, ver-suchte ich durch Wechsel des Anions dieses Ziel zu er-reichen.

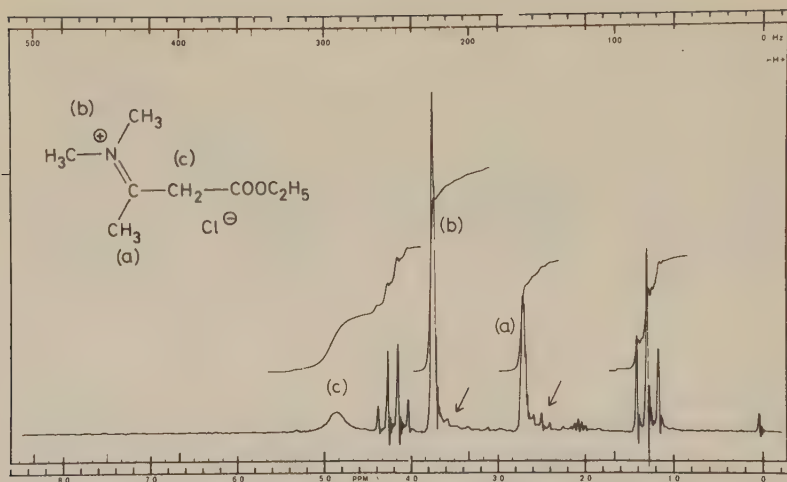


Abb. 4 : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 18
(die Pfeile weisen auf Zersetzungsprodukte hin)

Als geeignete wasserfreie Säure bot sich das Ätherat der Tetrafluoroborsäure an. Ich protonierte das wiederum in Äther gelöste Enamin 15 und erhielt zunächst ein dickflüssiges Öl, das sich nach kurzer Zeit in eine farblose Kristallmasse verwandelte. Das NMR-Spektrum des gereinigten Produktes (Abb. 5) enthält die für ein echtes Iminiumsalz 19 erwarteten Signale, insbesondere aber ein Singulett der nun nicht mehr sichtbar austauschenden C-2-Protonen (Protonen c, 3,9 ppm).

Auch die Stabilität des Salzes ist gegenüber dem Chlorid stark gestiegen. Eine Lösung in Acetonitril übersteht im zugeschmolzenen NMR-Rohr drei Tage bei 80°C ohne sichtbare

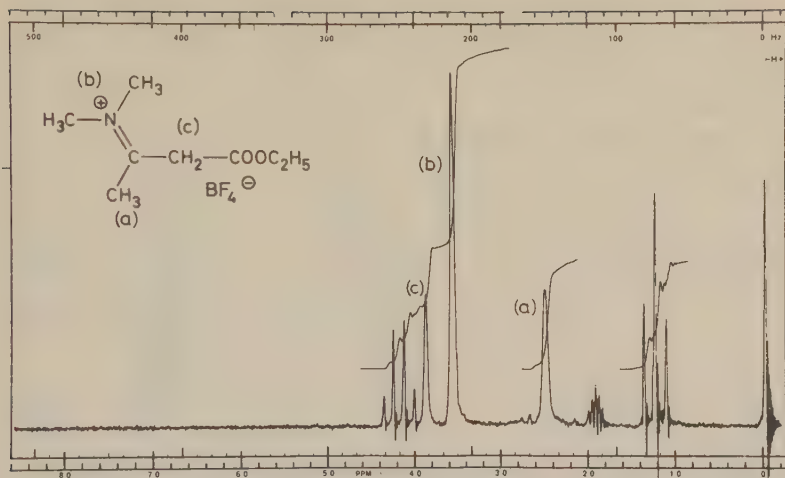


Abb. 5 : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 19

Zersetzung. Sein IR-Spektrum in Nujol erwies sich als in den wesentlichen Teilen identisch mit dem des Chlorids, beide Verbindungen sind daher als reine Iminiums Salze aufzufassen.

2.2.2. Protonierung von 3-Dimethylamino-methacrylsäure-äthylester

Die Protonierung des Enamins 9 führte wiederum zu Iminiumsalzen, die allerdings nur als nicht zur Kristallisation zu bringende Öle anfielen. Abb. 6a zeigt das NMR-Spektrum des Tetrafluoroborats 20 mit seinem typischen Aufspaltungsmuster.

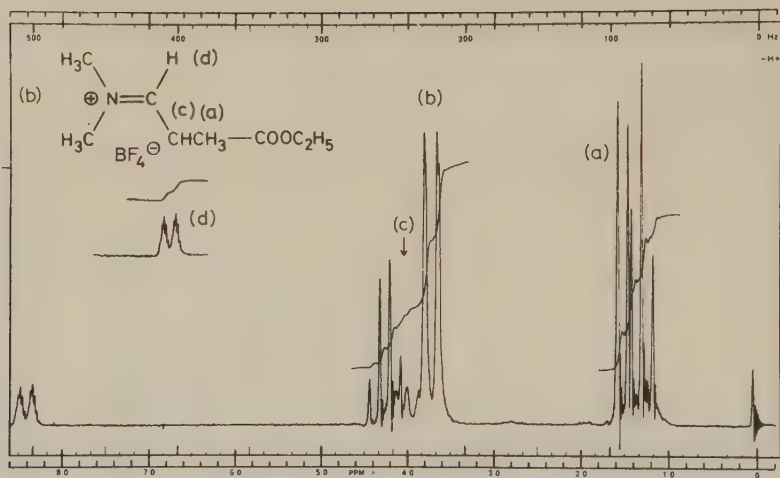


Abb. 6a : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 20

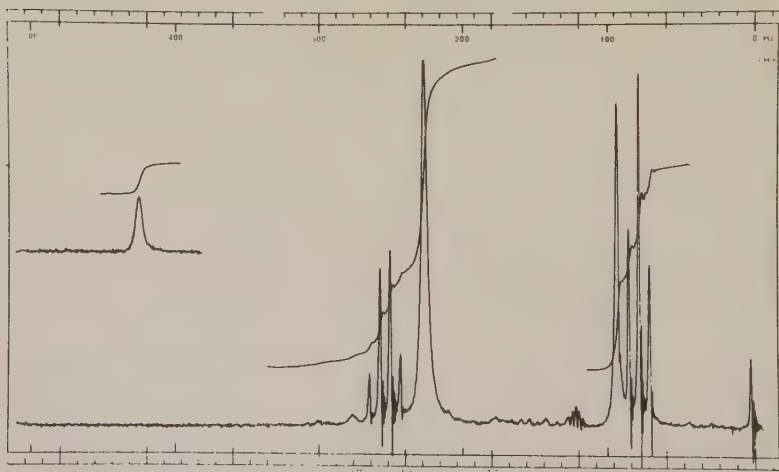
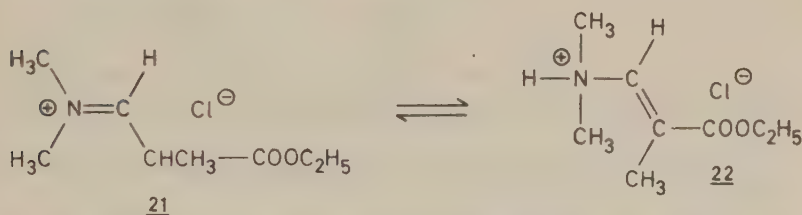


Abb. 6b : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 21

Breite Signale im Spektrum des Chlorids 21 (Abb. 6b) ver-
raten wieder Protonenaustausch in der Salzlösung, was be-
sonders deutlich das Singulett der C-2-Methylgruppe (Dublett
in (a)!) ausdrückt. Folge des Austausches scheint damit auch
eine Erniedrigung der Rotationsbarriere um die C-N-Bindung
zu sein (breites Singulett für die N-Methylgruppen). Dies
könnte auf eine Beteiligung der N-protonierten Form 22 im
Rahmen eines Gleichgewichts hindeuten:



Da, wie wir gesehen haben, auch Alkylierung bei Raumtempera-
tur teilweise zum N-methylierten Salz geführt hatte, ist
diese Annahme recht wahrscheinlich.

Um möglicherweise ein reines Enammoniumsalz 22 zu er-
halten, protonierte ich nun mit Chlorwasserstoff im Unter-
schuß bei Temperaturen um -12°C . Ich erhielt eine an der
Luft augenblicklich zerfließende Kristallmasse. Unverhält-
nismäßig große Reinigungsschwierigkeiten machten eine ein-
deutige Identifizierung des Salzes unmöglich. Ein Anhalts-
punkt dafür, daß tatsächlich das Enammoniumsalz gebildet
worden ist, war ein kurz nach Auflösung aufgenommenes NMR-
Spektrum (Abb. 6c). Scharfe Signale für die Methylgruppen
und das Nichterscheinen des addierten Protons deuteten hin
auf einen gegenüber 21 (Abb. 6b) verstärkten Austausch.

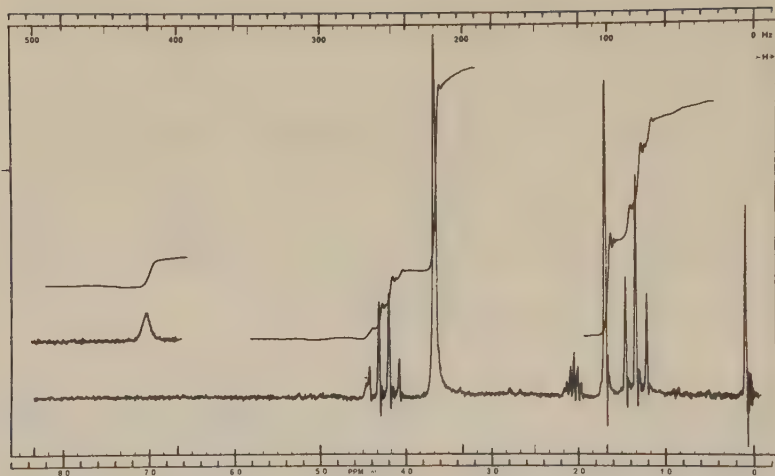
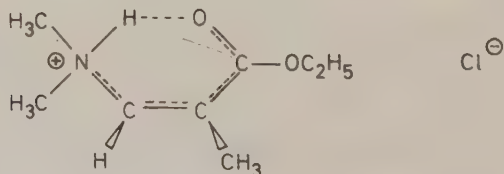


Abb. 6c : NMR-Spektrum (CD_3CN) von „22“

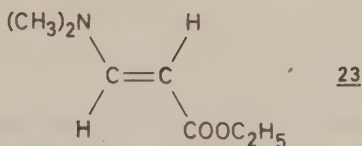
Die Resonanz der N-Methylprotonen bei einem um 0,15 ppm höheren, die der C-2-Methylgruppe bei einem um 0,08 ppm tieferen Feld machen einen höheren Anteil von 22 im Gleichgewicht wahrscheinlich. Später aufgenommene Spektren zeigen zunehmende Ähnlichkeit mit Abb. 6b. Die relativ langsame Gleichgewichtseinstellung kann vielleicht auf Stabilisierung von 22 durch eine Wasserstoffbrücke zurückgeführt werden:



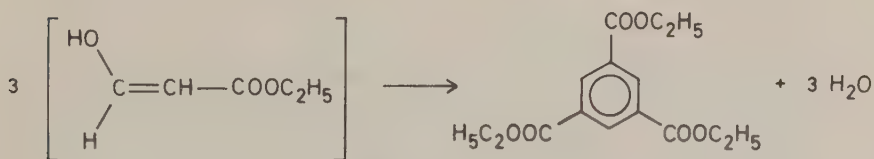
Protoniert man bei -12°C mit Chlorwasserstoff im Überschuß ergibt sich schlagartig eine Umwandlung des ausgefallenen Salzes in ein farbloses Öl (vergl. ³⁵). Ich entfernte den überschüssigen Chlorwasserstoff im Hochvakuum und erhielt das schon bekannte ölige Iminiumsalz 21.

2.2.3. Protonierung von 3-Dimethylamino-acrylsäure-äthylester

Einfachstes Enamin der untersuchten Reihe ist der 3-Dimethylamino-acrylsäure-äthylester 23 ¹²). Er ist als Derivat des Formylessigesters 24 aufzufassen, der selbst nur als



Natriumsalz stabil ist und bei seiner Freisetzung unter Dehydratisierung zum 1,3,5-Benzoltricarbonsäure-äthylester (Trimesinsäureester) trimerisiert ³⁶):



24

Das gleiche Produkt erhielten Benneville und Macartney bei der Hydrolyse des Enamins 23 mit wäßriger Salzsäure ³⁷⁾ und Antonov und Berlin bei Protonierung des Enamins (Methylester) mit trockenem Bromwasserstoff in Benzol ³⁸⁾. Kramer schließlich berichtet von Zersetzungsreaktionen bei Deuterierung und bei Protonierung mit einer Perchlorsäure/Wassermischung ³⁹⁾.

Zur Klärung des Reaktionsverhaltens führte ich wieder Protonierungen unter verschiedensten Bedingungen durch.

a) mit Chlorwasserstoff bei Raumtemperatur

Es kam zur Abscheidung einer gelben Masse, die sich in Analogie zu ³⁸⁾ als Gemisch aus Trimesinsäure-äthylester und Dimethylammoniumchlorid erwies.

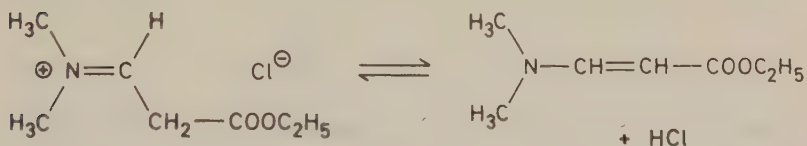
b) mit Chlorwasserstoff im Unterschuß bei -15°C

Wie schon beim entsprechenden Methacrylsäureester fiel ein farbloses Produkt aus, vermutlich das Enammoniumsalz. Bei Temperaturanstieg kam es im Bereich von 0°C unter Orange-färbung zu einer exothermen Reaktion, bei der wiederum Trimesat und Dimethylammoniumchlorid entstanden. Nicht nur das Enammoniumsalz (vergleichbar der Enolform des Formylessigesters) sollte zu dieser Reaktion befähigt sein, sondern auch das entsprechende Iminiumsalz, sofern das C-2-Proton genügend beweglich ist. Daß dieses beim Chlorid der Fall ist, haben die bisherigen Untersuchungen bewiesen. Die Trimerisierung konnte also nicht als Kriterium für N- oder C-Protonierung herangezogen werden.

c) mit Chlorwasserstoff im Überschuß bei -15°C

Ich erhielt wiederum ein farbloses Öl, das sich überraschenderweise bei Raumtemperatur nicht zersetzte. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte für ein Iminiumsalz charakteristische Aufspaltungen, eine Titration nach Volhard verriet einen großen Überschuß an Chlorwasserstoff. Eine Entfernung dieses Überschusses im Hochvakuum führte wieder zu vollständiger Zersetzung.

Diese Beobachtungen lassen sich verstehen, wenn man folgendes Gleichgewicht annimmt:



25

Eine Reaktion des Iminiumsalzes 25 bedingt in erster Stufe eine Abspaltung des C-2-Protons. Chlorwasserstoff-Überschuß behindert diesen Vorgang, seine Entfernung aus dem Gleichgewicht bewirkt eine Verschiebung nach rechts, die Zersetzung kann stattfinden.

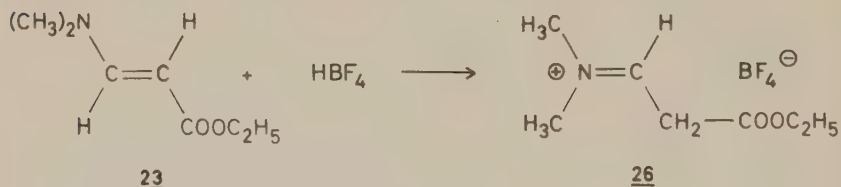
d) mit Trifluoressigsäure

Die mit Chlorwasserstoff aufgetretenen Reaktionen lassen sich in einfacherer Weise auch mit der in der Säurestärke vergleichbaren Trifluoressigsäure durchführen ⁴⁰⁾. Zugabe einer äquivalenten Menge Säure zum in Acetonitril gelösten Enamin lieferte das Spektrum eines stark austauschenden

Iminiumsalzes. Entsprechend schnell erfolgte die Trimerisierung. Ein großer Säureüberschuß verschiebt das Gleichgewicht und es entsteht eine stabile Lösung.

e) mit Tetrafluoroborsäure

Die zuletzt erhaltenen Ergebnisse ließen es aussichtsreich erscheinen, mit Tetrafluoroborsäure in Äther ein stabiles, für Umsetzungen geeignetes Iminiumsalz zu gewinnen.



Tatsächlich hatte ich Erfolg beim langsamen Zutropfen einer ätherischen Enaminlösung (geringer Überschuß) zur gut gerührten, mit Äther überschichteten Säure. Das Salz ließ sich wiederum nicht kristallin erhalten, sondern fiel als dickes, schweres Öl an. Sein NMR-Spektrum (Abb. 7) zeigte deutlich voneinander getrennte Signale der beiden N-Methylgruppen sowie ein breites, kaum aufgelöstes Multiplett des Vinylprotons bei 8,45 ppm. Neben der schon erwähnten Fernkopplung mit den N-Methylprotonen ist für dessen etwas absonderliche Signalform eine zusätzliche Kopplung mit dem Stickstoff (Kernspinquantenzahl $I = 1$) verantwortlich (vergl. 41).

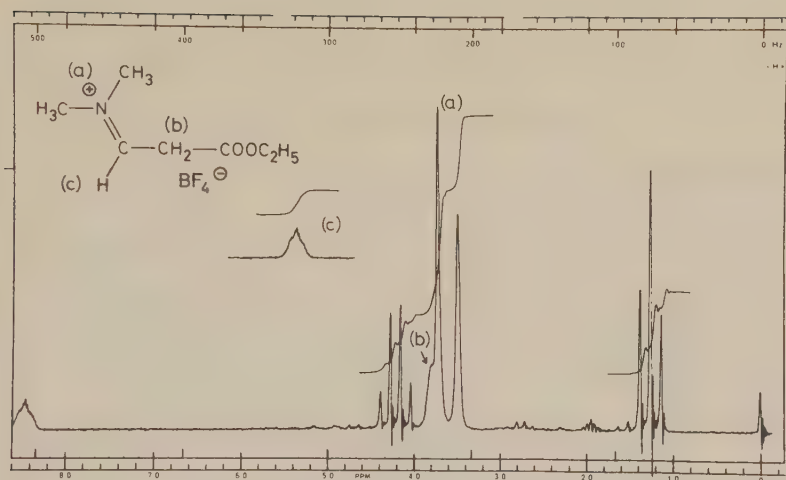


Abb. 7 : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 26

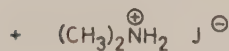
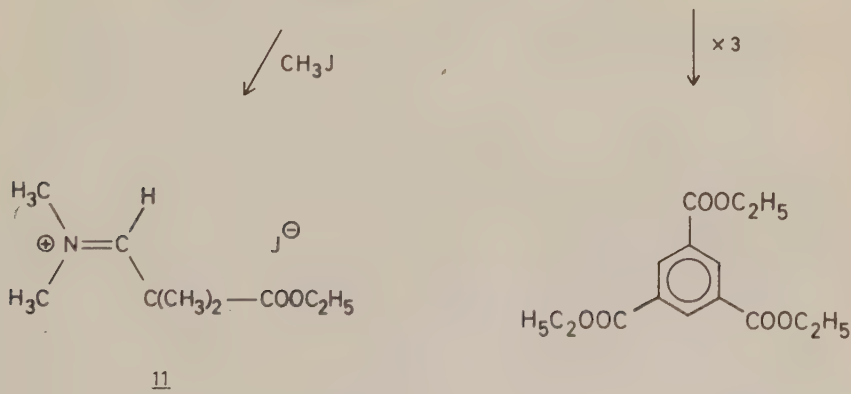
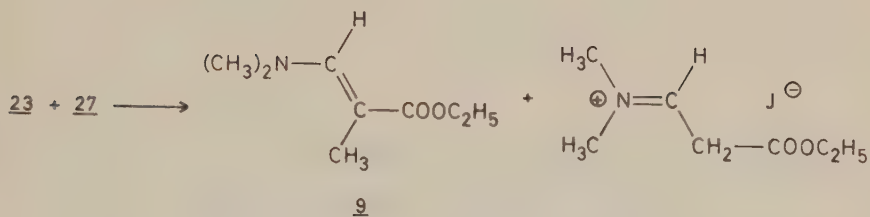
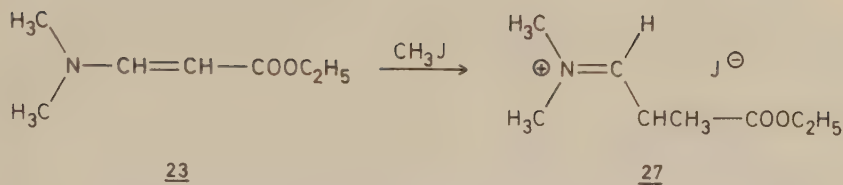
Daß auch im Tetrafluoroborat 26 ein gewisser Protonenaustausch stattfindet, zeigten Signale von Zersetzungsprodukten, die nach etwa sechs Stunden bei 40°C in der Lösung zu erkennen waren.

2.2.4. Alkylierung von 3-Dimethylamino-acrylsäure-äthylester

Die Eigenschaften der bis dahin besprochenen Iminiumsalze erklären auch den Verlauf der Reaktion von 3-Dimethylaminoacrylsäure-äthylester 23 mit Methyljodid bei 100°C , bei der als Hauptprodukte das C-2-dialkylierte Iminiumjodid 11, Trimesinsäure-äthylester und Dimethylammonium-

jodid zu isolieren sind. Da der Aromat nur durch Protonierung von Enamin 23 entstanden sein kann, ein Protonendonator in der Ausgangssubstanz aber nicht vorhanden war, muß dieser intermediär gebildet worden sein. Das eigentlich erwartete Produkt 27 hat aber genau diese Eigenschaften. In einer im Vergleich zur Alkylierung schnellen Reaktion gibt es sein C-2-Proton unter Ausbildung des Enamins 9 ab. Protonenakzeptor ist der Kohlenstoff eines noch nicht umgesetzten Enamin-Moleküls, das unter den Reaktionsbedingungen mit zwei weiteren, ebenso gebildeten Molekülen zu Trimesinsäureester unter Abspaltung von Dimethylammoniumjodid zusammentritt.

Das bei der Protonenübertragung entstandene Enamin 9 wird durch überschüssiges Methyljodid zum Iminiumsalz 11 alkyliert. Der gesamte Reaktionsablauf ist in Schema 8 dargestellt.



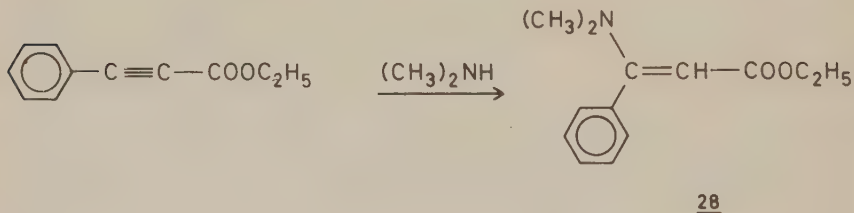
Schema 8

2.2.5. Protonierung weiterer Enamine

Als Vorstufe weiterer, verschieden substituierter Iminiumsalze stellte ich nachfolgend aufgeführte Enamine her.

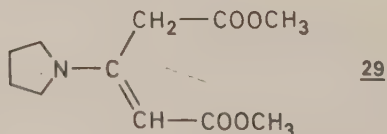
a) β -Dimethylamino-zimtsäure-äthylester 28

Benzoylessigester reagiert mit Dimethylamin unter Amino-lyse. Ich synthetisierte daher das Enamin nach dem Ver-fahren von Ruhemann und Cunningham ⁴²⁾ durch Addition von Dimethylamin an Phenylpropiolsäure-äthylester.



b) β -Pyrrolidino-glutaconsäure-dimethylester 29 ⁴³⁾

Das Enamin entstand bei der Reaktion von Acetondicarbon-säure-dimethylester mit Pyrrolidin.

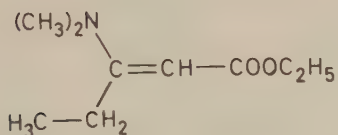


c) β -Dimethylamino-glutaconsäure-dimethylester 30

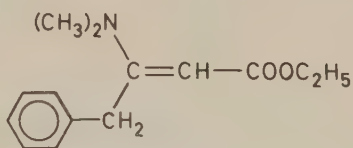
Die Darstellung erfolgte analog zu b). Da es bei der Destillation zu Zersetzungserscheinungen kam, wurde das Enamin als Rohprodukt eingesetzt.

d) 3-Dimethylamino-2-pentensäure-äthylester 31 ¹²⁾

e) 3-Dimethylamino-4-phenyl-crotonsäure-äthylester 32 ⁴⁴⁾



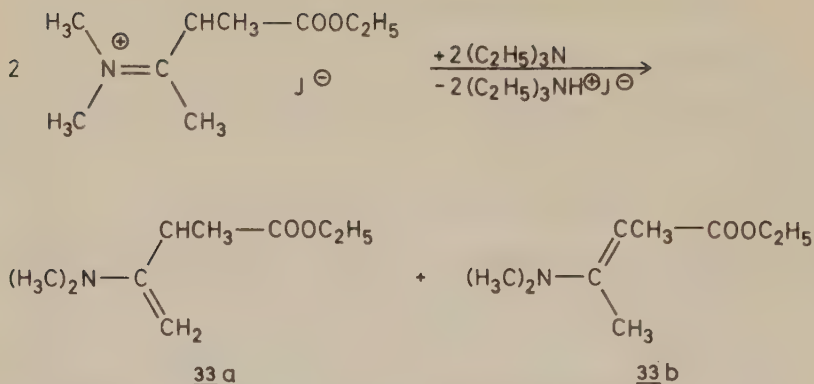
31



32

f) Gemisch aus 3-Dimethylamino-2-methyl-3-butensäure-äthylester 33a und 3-Dimethylamino-2-methyl-2-butensäure-äthylester 33b

Der durch Hydrolyse des Iminiumjodids 16 gewonnene 2-Methyl-acetessigester setzt sich mit Dimethylamin zu einem Gemisch aus Säureamid und Enamin um, das ich durch fraktionierte Destillation nicht trennen konnte. Deprotonierung von 16 mit Triäthylamin dagegen führte zu einem Gemisch der Enamine 33a und 33b:



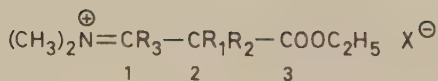
Die Lösung des Gemisches in deuterierter Trifluoressigsäure ergibt ein Iminiumsalz-NMR-Spektrum, aus dem sich das Isomerenverhältnis abschätzen läßt. Die H-C-CH₃-Gruppierung am C-2 des Enamins 33a bleibt bei Deuterierung erhalten, die Methylgruppe erscheint also als Dublett. Ein nachträglicher Austausch des Protons war selbst nach zwei Tagen nicht zu beobachten. Im Zentrum dieses Dubletts erscheint das Singulett der D-C-CH₃-Gruppierung, die durch Deuterierung von Enamin 33b entstanden ist. Aus den integrierten Signalen läßt sich somit das Mischungsverhältnis der Enamine ablesen. Im Gegensatz zu den bis dahin gemachten Erfahrungen (Protonenaustausch am C-2) wurde das Iminiumsalz 16 vorwiegend an der C-1-Methylgruppe deprotoniert. Ursache dafür ist sicher nicht deren größere Acidität, sondern der aus sterischen Gründen an dieser Stelle erleichterte Angriff der voluminösen Base Triäthylamin.

Sämtliche durch Protonierung und Alkylierung der genannten Enamine erhaltene Iminiumsalze sind in Tabelle 1a und 1b aufgeführt. Zum Vergleich wurden die wichtigsten ¹H-NMR-Daten angegeben. Trifluoroacetate konnten generell nicht kristallin erhalten werden, sie wurden durch Mischen äquivalenter Mengen Säure und Enamin gewonnen.

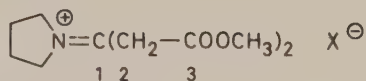
Die in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel aufgenommenen NMR-Spektren entsprechen äußerlich vollkommen denen der Tetrafluoroborate. Einziger Unterschied - und bei einem Vergleich zu berücksichtigen - ist eine Verschiebung der Signale zu einem im Mittel 0,15 ppm niedrigeren Feld.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß auch die neugewonnenen Salze die zuvor gemachten Beobachtungen bestätigen. Grundsätzlich erhält man bei Protonierung mit Tetrafluoroborsäure bei Raumtemperatur Iminiumsalze. Lösungen von Chloriden oder echten Trifluoroacetaten zeigen ähnliche Signalverschiebungen, verraten aber einen mehr oder weniger starken Protonenaustausch am C-2.

Natur und Folgen dieses Austausches sollen der Übersicht wegen erst in Abschnitt 4. behandelt werden.

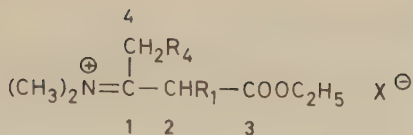


Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	X	δ C-1-H	δ C-2-H	δ N-CH ₃	LM
<u>26</u>	H	H	H	BF ₄	8,45 m	3,75 d	3,50 s 3,73 s	CD ₃ CN
<u>20</u>	H	CH ₃	H	BF ₄	8,37 d	4,04 q	3,63 s 3,77 s	CD ₃ CN
<u>21</u>				Cl	8,75 s		3,75 s	CD ₃ CN
<u>11</u>	CH ₃	CH ₃	H	J	9,10 m		3,53 d 3,93 d	CD ₃ CN
<u>38</u>	H	H	C ₆ H ₅	BF ₄		4,26 s	3,66 s 3,90 s	CDCl ₃
<u>39</u>				CF ₃ COO			3,67 s	CD ₃ CN



Nr.		X		δ C-2-H	δ N-CH ₂ -	LM
<u>40</u>		BF ₄		3,98 s	4,08 m	CD ₃ CN
<u>41</u>		Cl		5,73 bs	4,08 m	CD ₃ CN

Tabelle 1a : Ausgewählte ¹H-NMR-Daten substituierter
(2-Alkoxycarbonyl-äthyliden)-ammoniumsalze



Nr.	R ₁	R ₄	X	δ C-4-H	δ C-2-H	δ NCH ₃	LM
<u>19</u>	H	H	BF ₄	2,54 s	3,90 s	3,60 s	CD ₃ CN
<u>18</u>			Cl	2,67 m	4,83 bs	3,70 m	CD ₃ CN
<u>16</u>	CH ₃	H	J	2,50 s	4,40 q	3,75 m	CD ₃ CN
<u>34</u>	H	CH ₃	CF ₃ COO	2,98 q	4,15 s	3,84 s	CF ₃ COOH
<u>35</u>			Cl	2,90 q	4,20 bs	3,73 s	CD ₃ CN
<u>36</u>	H	C ₆ H ₅	CF ₃ COO	4,23 m	4,02 s	3,88 s 3,99 s	CF ₃ COOH
<u>37</u>			CF ₃ COO	4,30 m		3,34 s	CDCl ₃

Tabelle 1b : Ausgewählte ¹H-NMR-Daten substituierter
 (2-Äthoxycarbonyl-1-methyl-äthyliden)-
 ammoniumsalze

2.2.6. ^{13}C -NMR - Spektren

^{13}C - spektroskopische Daten einfacher Iminiumsalze liegen bisher nur sehr vereinzelt vor ⁴⁵⁾. Tabelle 2 gibt deshalb eine Übersicht über Verschiebungen der Kohlenstoffatome einiger ausgewählter Verbindungen und deren Abhängigkeit von Substituenten am C-1 und C-2 ^{x)}. Die Zuordnung der Signale erfolgte jeweils mit Hilfe eines "gated" entkoppelten Spektrums. Auf Grund der geringen Kohlenstoffzahl bereitete sie keine Schwierigkeiten. Lange Aufnahmezeiten bei relativ hoher Temperatur führten beim Salz 26 zu Zersetzungserscheinungen. Die Aufnahme eines "gated spectrum" war daher nicht sinnvoll. Dennoch war die Zuordnung der Signale eindeutig, da genügend Vergleichsspektren zur Verfügung standen.

Besonders charakteristisch ist die Absorption des Iminium-Kohlenstoffs bei tiefem Feld, sehr deutlich wird hier die Verwandtschaft der Iminiumsalze zu den Carbonylverbindungen (vergl. C-1-Signal in 19 bei 184,9 ppm, Absorption des Carbonylkohlenstoffs im Acetessigeste bei 200,5 ppm).

x) Herrn Dr. Matusch danke ich für die Aufnahme einiger ^{13}C -NMR-Spektren und für seine Hilfe bei ihrer Interpretation.

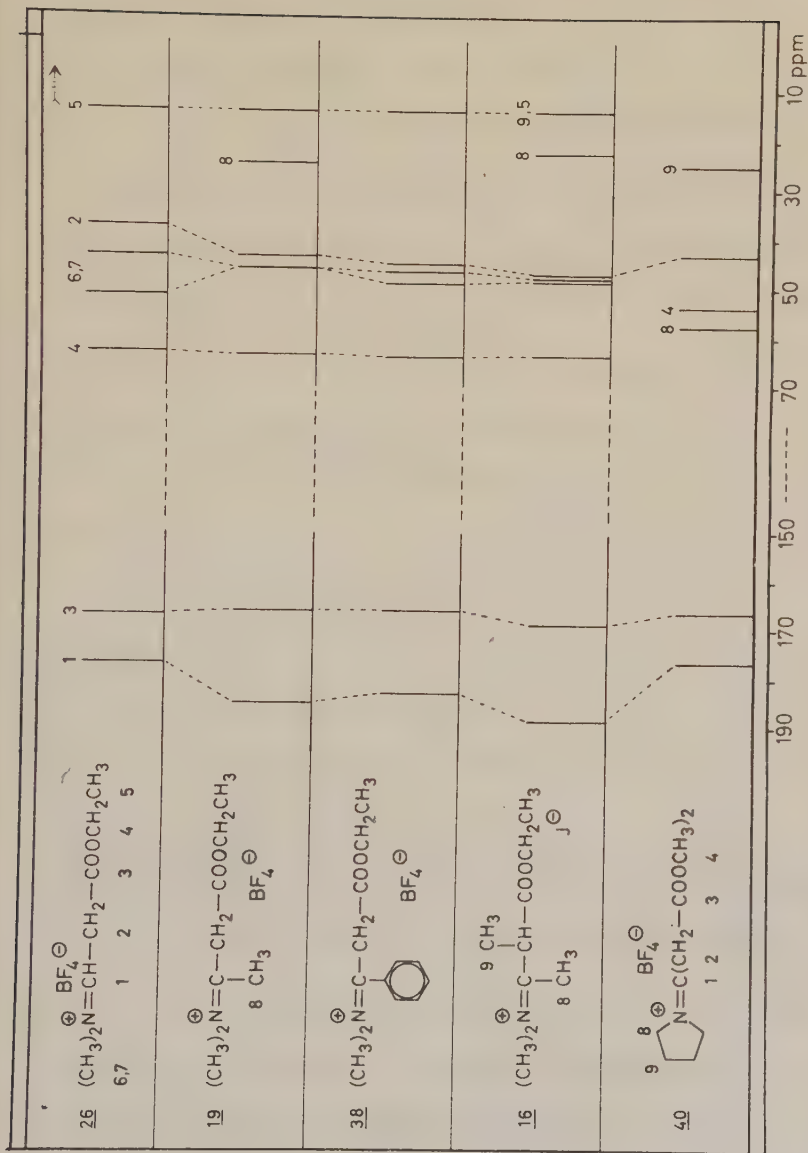


Tabelle 2 : ^{13}C -NMR-Spektren ausgewählter (2-Alkoxy-carbonyl-äthyliden)-ammoniumsalze (schematisch)

Die Signalintensität des Iminiumkohlenstoffs ist gering, eine Parallele zu entsprechenden Ketonen besteht also auch hier. Zu einer Verstärkung durch höhere NOE-Werte und kürzere Relaxationszeiten führt ein Proton am C-1, wie es in der Verbindung 26 vorliegt (vergl. Aldehyde!).

Dieses einfachste der dargestellten Iminiumsalze zeigt im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 8) eine weitere Besonderheit: die Signale der N-Methyl-Kohlenstoffatome 6 und 7 sind deutlich verbreitert, das des Iminiumkohlenstoffs 1 erscheint als

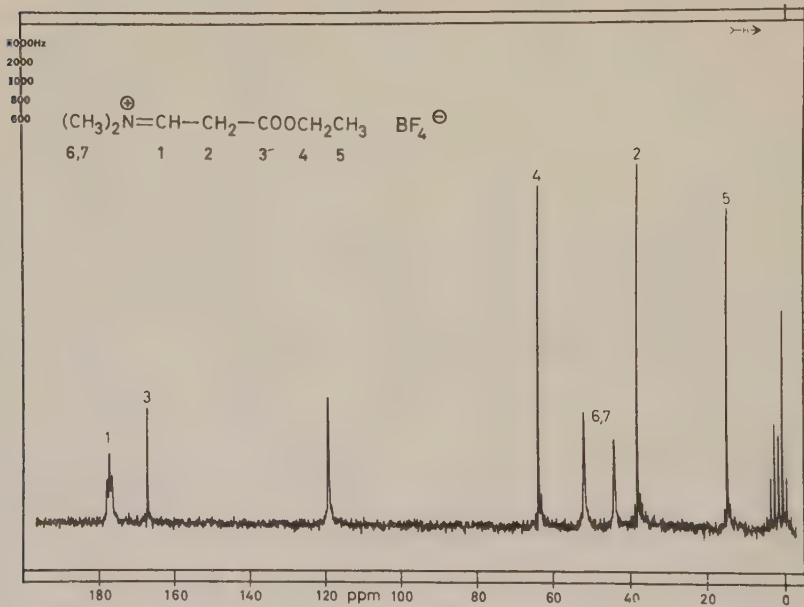


Abb. 8 : ^{13}C -NMR-Spektrum (CD_3CN) von 26

Triplet. Verantwortlich dafür ist die schon bei der Interpretation des Protonenresonanzspektrums auf Grund von ⁴¹⁾ vermutete Kopplung mit dem ^{14}N -Kern. Theoretisch sollte diese allerdings zu jeweils drei Signalen gleicher Intensität führen, ein zum Vergleich herangezogenes Spektrum

des Trimethylvinylammoniumbromids ⁴⁶⁾ zeigt aber eine ähnliche Verteilung.

Überraschend dagegen verlief ein Vergleich der Aufspaltungen. Während die Kopplungskonstante der $^{14}\text{N}-\text{CH}_3$ -Wechselwirkung in 26 mit $J_{\text{C-N}} = 4,5 \text{ Hz}$ (Wert aus gedehntem Spektrum) den in der Literatur ^{46,47)} aufgeführten Werten gleicht, erhält man für die $^{14}\text{N}=\text{CH}$ -Kopplung den ungewöhnlich hohen Betrag von $J_{\text{C=N}} = 13 \text{ Hz}$.

3. Nucleophile Additionen an (2-Alkoxycarbonyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalze

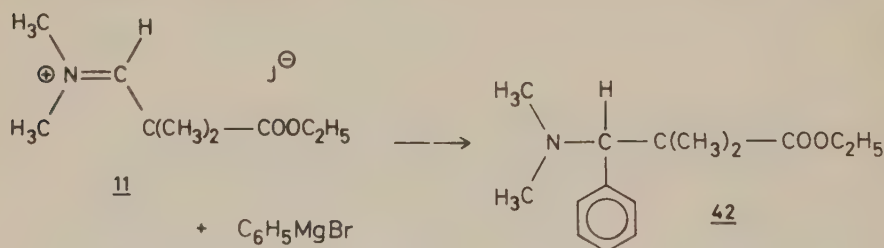
Auf das Reaktionsverhalten der Iminiumsalze gegenüber nucleophilen Verbindungen ist bereits in der Einleitung hingewiesen worden. Für Umsetzungen geeignet sind z.B. Grignard-Reagenzien ⁴⁸⁻⁵⁰⁾ und CH-acide Substanzen ^{1,2,51,52)}. Nachfolgend möchte ich an Hand einiger Beispiele zeigen, daß auch die hier beschriebenen Iminiumsalze grundsätzlich zu derartigen Reaktionen befähigt sind.

Die Stabilität der zu erwartenden β -Dialkylaminosäurederivate 3 sollte von den Substituenten R_1 , R_2 , R_3 und R_5 abhängen. Im Falle von Protonen in β -Stellung zum Stickstoff waren Sekundärreaktionen (Aminelimierung) wahrscheinlich ⁵³⁾. Dabei entstehende, ungesättigte Verbindungen sind wiederum so reaktiv, daß insgesamt gesehen mit geringen Produktausbeuten gerechnet werden mußte.

3.1. Umsetzungen mit (2-Äthoxycarbonyl-2-methyl-propylden)-dimethylammoniumjodid 11

3.1.1. Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid

Die Reaktion des in Äther suspendierten Iminiumsalses 11 mit Phenylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur lieferte in 62proz. Ausbeute 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionsäure-äthylester 42.



Das NMR-Spektrum des Perchlorats 43 zeigt Abbildung 9. Auf Grund des Asymmetriezentrums am C-3 sind die beiden N-Methyl- bzw. α -C-Methylgruppen diastereotop.

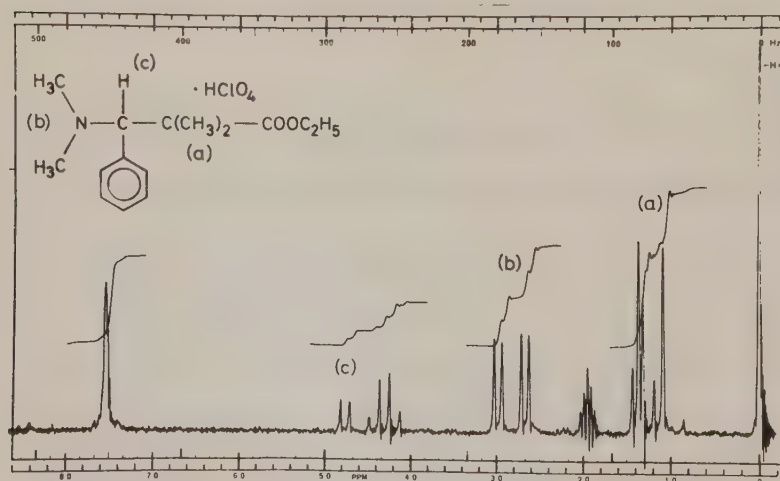
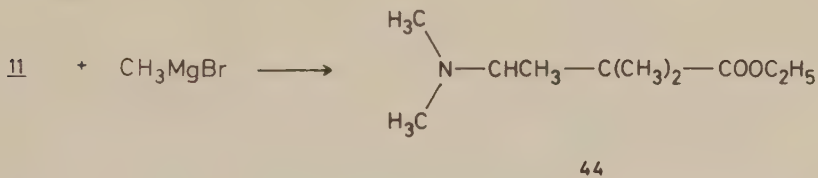


Abb. 9 : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 43

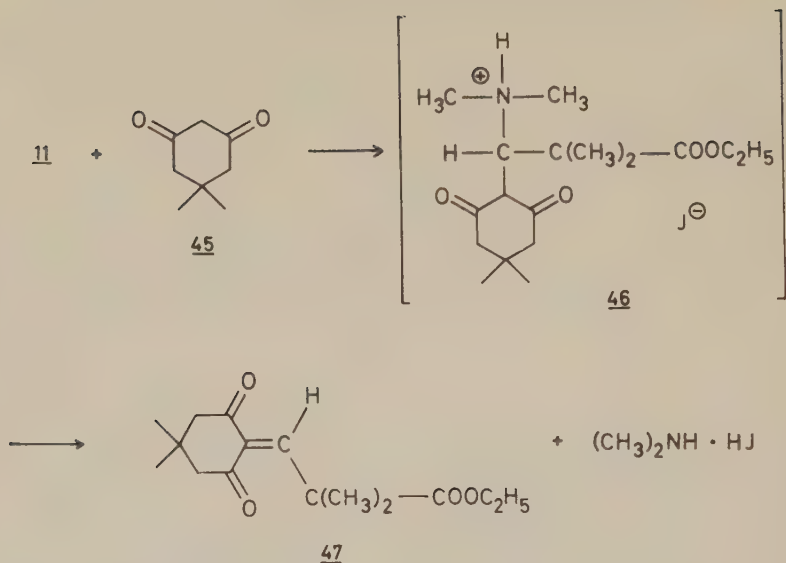
3.1.2. Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid

Die Reaktion mit Methylmagnesiumbromid führt in geringerer Ausbeute (Proton an C-4 !) zu 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-buttersäure-äthylester 44:



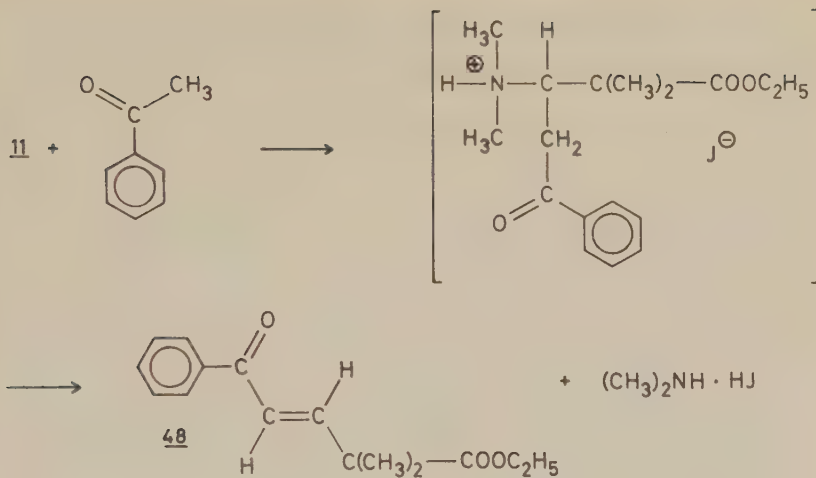
3.1.3. Umsetzung mit Dimedon

Die Reaktionen mit CH-aciden Verbindungen wurden zunächst in siedendem Methylenchlorid durchgeführt. Dabei entstand mit Dimedon 45 in 76proz. Ausbeute 3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-cyclohexan-1-yliden)-2,2-dimethyl-propionsäure-äthylester 47. Diese Verbindung ist nichts anderes als das Eliminationsprodukt eines durch reguläre Addition entstandenen Salzes der Struktur 46:



3.1.4. Umsetzung mit Acetophenon

Die Reaktion mit Acetophenon führte in Methylenchlorid nicht zu nennenswerten Ausbeuten. Ohne Lösungsmittel dagegen, bei großem Acetophenonüberschuß und bei erhöhter Temperatur (80°C) bildete sich unter Amineliminierung der 4-Benzoyl-2,2-dimethyl-3-butensäure-äthylester 48:



Das NMR-Spektrum (Abb. 10) zeigt, daß die Protonen c (6,80 ppm) und b (7,17 ppm) ein AB-System bilden. Die Kopplungskonstante $J_{bc} = 16$ Hz spricht für trans angeordnete Protonen, also für das Vorliegen der E-Form des Esters.

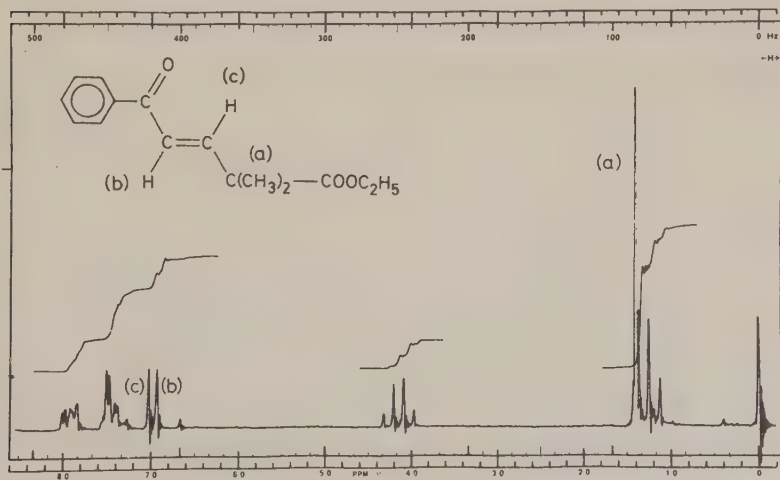
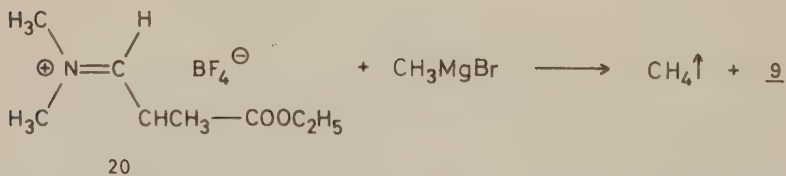


Abb. 10 : NMR-Spektrum (CCl₄) von 48

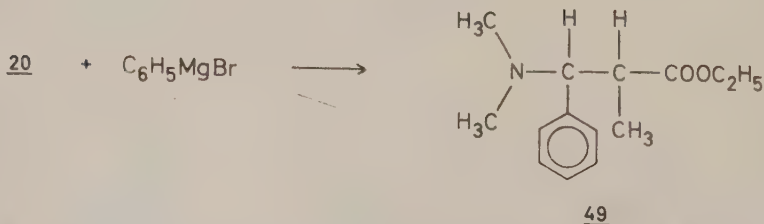
3.2. Umsetzungen von (2-Äthoxycarbonyl-propyliden)- dimethylammonium-tetrafluoroborat 20

3.2.1. Umsetzung mit Grignard-Reagenzien

Es ist schon mehrfach auf die Acidität des C-2-Protons hingewiesen worden. Umsetzungen mit Grignardverbindungen bei Raumtemperatur führten daher zur Abspaltung dieses Protons unter Rückbildung des Enamins. Deutlich zu erkennen war dieses an Hand der Gasentwicklung bei Zutropfen einer Lösung von Methylmagnesiumbromid und Temperaturen oberhalb von 0° C:



Ich führte daher die Umsetzung von Iminiumsalz 20 mit Phenylmagnesiumbromid bei -10° C durch und kam so mit 52proz. Ausbeute zum 3-Dimethylamino-2-methyl-3-phenyl-propionsäure-äthylester 49 (NMR-Spektrum Abb. 11):



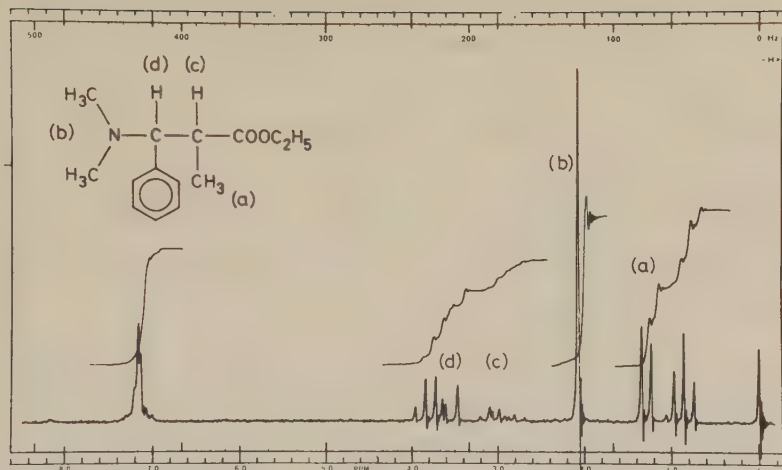
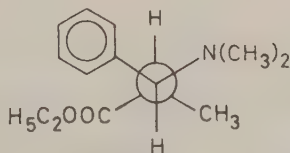
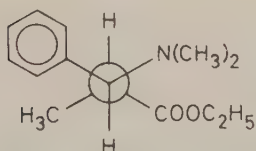


Abb. 11 : NMR-Spektrum (CCl_4) von 49

Da es sich hier um eine Verbindung mit optisch aktiven Zentren an C-2 und C-3 handelt, sollte die Reaktion eigentlich ein Gemisch der beiden möglichen Diastereomere ergeben. Ausgehend von Untersuchungen des Cope-Abbaus synthetisierten auch Graf und Graser ⁵⁴⁾ die Verbindung 49 auf anderem Wege und trennten die beiden Diastereomere. Abb. 12 zeigt ihre Newman-Projektionen in der jeweils stabilsten Konformation (Protonen in anti-Stellung).



Ihre Zuordnung als erythro- und threo-Form gelang den Autoren durch Auswertung der NMR-Spektren. Sie stellten fest, daß bekannte Synthesen der β -Aminosäure nach Posner⁵⁵⁾ (Addition von Hydroxylamin an α -Methyl-zimtsäureäthylester) bzw. Rodionow und Postowskaja⁵⁶⁾ und Profft und Becker⁵⁷⁾ (Benzaldehyd, Methylmalonsäure und Ammoniak) nach erfolgter N-Alkylierung und Veresterung ausschließlich zur threo-Form 50 führten.

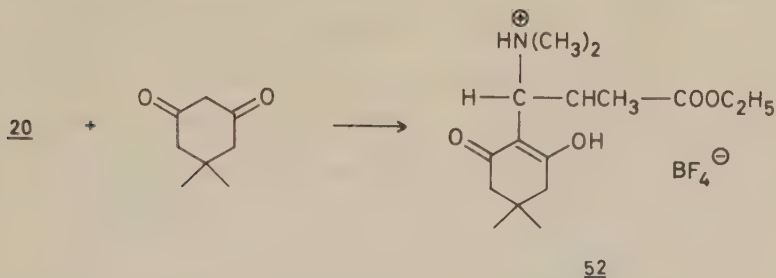
Eine Synthese ausgehend von Benzalmethylamin und Methylmalonsäure dagegen ergab ein Gemisch aus 85 % erythro- und 15 % threo-Verbindung, das durch fraktionierte Kristallisation und Säulenchromatographie getrennt werden konnte.

Ein Vergleich der NMR-Spektren beweist, daß der von mir gefundene relativ einfache Syntheseweg, Addition von Phenylmagnesiumbromid an Iminiumsalz 20, ausschließlich zur erythro-Form des Esters führt (Äthyl-CH₃-Triplett bei 0,83 ppm, C-2-Methyl-Dublett bei 1,28 ppm; im Vergleich dazu erscheint bei der threo-Form die Äthyl-CH₃-Gruppe bei etwa 1,3 ppm und das C-2-Methyl-Dublett bei 0,92 ppm).

3.2.2. Umsetzungen mit Dimedon

Die Reaktion wurde wieder in siedendem Methylenchlorid durchgeführt und ergab ein Produktgemisch. Nach etwa sechs Stunden fiel eine große Menge eines farblosen Salzes aus, bei dem es sich nicht wie bei der Reaktion von Iminiumsalz 11 um das eliminierte Dimethylammoniumsalz handelte,

sondern in 72proz. Ausbeute um das bisher nur als Zwischenstufe formulierte entsprechende Additionsprodukt 52:



Es handelt sich dabei um ein farbloses, hygroskopisches Salz, das so stabil ist, daß es aus warmen (nicht siedendem) Acetonitril umkristallisiert werden kann. Sein NMR-Spektrum zeigt Abb. 13. Das breite Signal der beiden an Sauerstoff und Stickstoff gebundenen Protonen im Bereich von 7,2 bis 9,2 ppm zusammen mit dem im Bereich von 3,4 ppm fehlenden

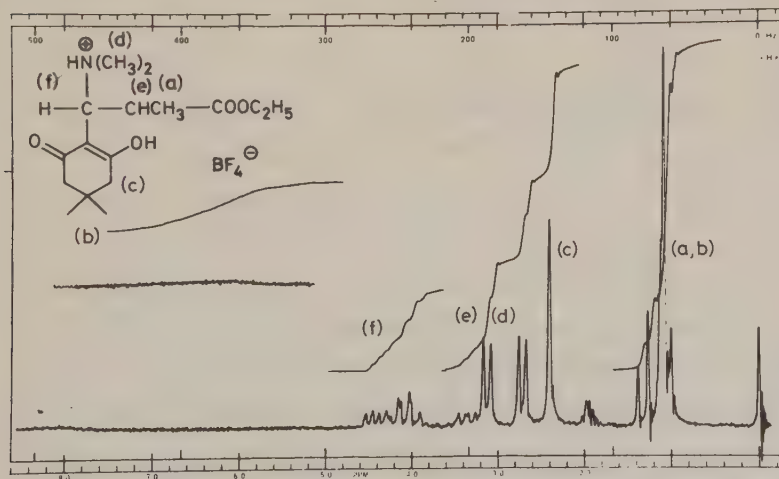
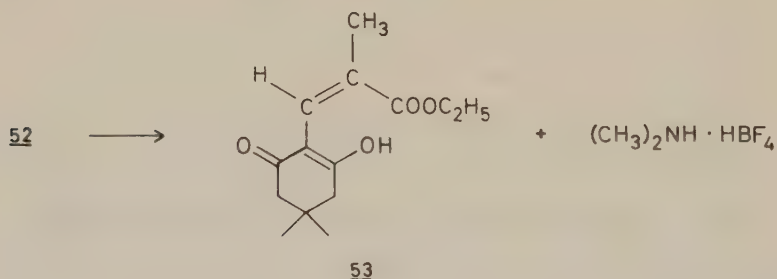


Abb. 13 : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 52

Dublett eines zu zwei Carbonylgruppen benachbarten, an Kohlenstoff gebundenen Protons (Vergleichsspektrum Dimedon) beweist die Enolstruktur der Verbindung.

In Lösung bewirken bereits Temperaturen um 60° C sowie Spuren von Wasser Zersetzung des Salzes. Es kommt dabei zu einer durch Konjugation im Produkt begünstigten Eliminationsreaktion - diesmal unter Beteiligung des Protons am C-2:



Das NMR- und IR-Spektrum des so gebildeten 3-(3-Hydroxy-5,5-dimethyl-1-oxo-2-cyclohexen-2-yl)-2-methyl-acrylsäure-äthylesters ist in Abbildung 14a und 14b zu sehen.

Das breite Signal im Bereich von 7 ppm des NMR-Spektrums und die Bande bei 2600 cm^{-1} im IR-Spektrum, die starke Wasserstoffbrücken anzeigt, beweist wiederum enol-Struktur. Die relativ kleine Kopplungskonstante der Protonen d (7,15 ppm) und b (1,73 ppm) von $J_{db} = 1,3\text{ Hz}$ macht eine Z-Konfiguration des Esters wahrscheinlich. Dieses ist einleuchtend, wenn man ausgehend von 52 den Übergangszustand zu einem ebenen E-konfigurierten Ester betrachtet. Ringsauerstoff und C-2-Methylgruppe kommen sich dabei so nahe, daß Abstoßung überwiegt.

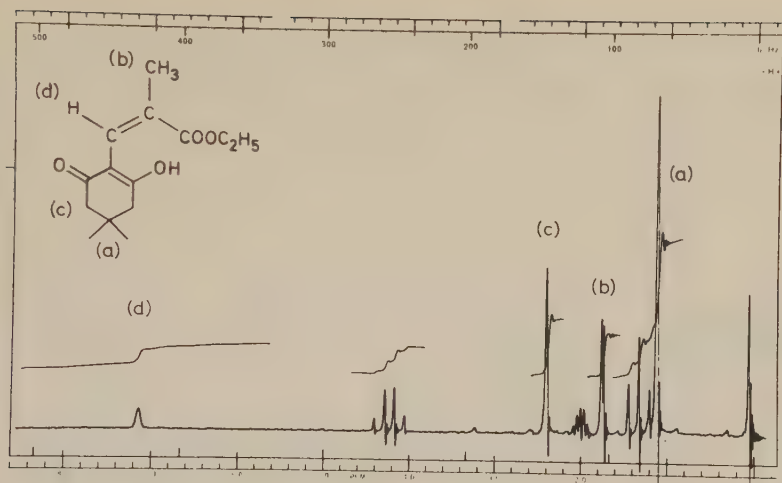


Abb. 14a : NMR-Spektrum (CD_3CN) von 53

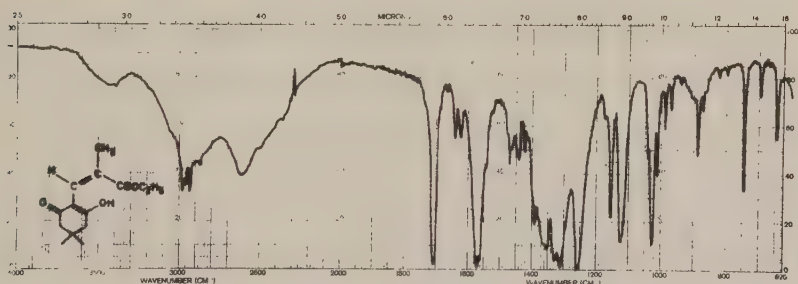
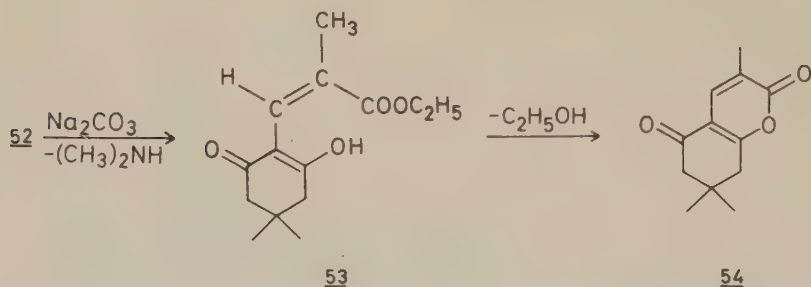


Abb. 14b : IR-Spektrum (KBr) von 53

Der Versuch, aus dem bei der Addition erhaltenen Salz 52 mit Natriumcarbonatlösung die Base selbst freizusetzen, schlug, wie zu erwarten war, fehl. Stattdessen erhielt ich unter Dimethylaminabspaltung ein Eliminationsprodukt der Struktur 54. Es handelt sich dabei um das 3,7,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin-5-on. Faßt man als Zwischenprodukt

dieser Reaktion die Verbindung 53 auf, so erklärt sich die Bildung recht einfach durch basenkatalysierte Umesterung am C-1 unter Freisetzen von Äthanol:



Dafür, daß tatsächlich ein Produkt dieser Struktur vorliegt, spricht in seinem IR-Spektrum (Abb. 15a) die Lactoncarbonylbande bei 1730 cm^{-1} , die CO-Bande bei 1665 cm^{-1} und die Bande einer konjugierten C-C-Doppelbindung bei 1635 cm^{-1} . Das NMR-Spektrum (Abb. 15b) läßt schwache Aufspaltungen in den Signalen der Protonen e (7,66 ppm) und b (2,15 ppm) durch Allylkopplung verursacht erkennen.

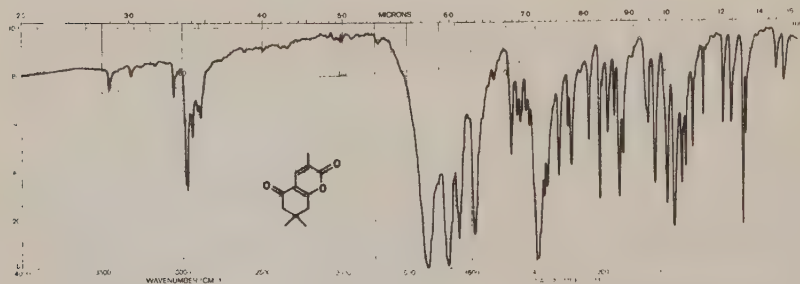


Abb. 15a : IR-Spektrum (KBr) von 54

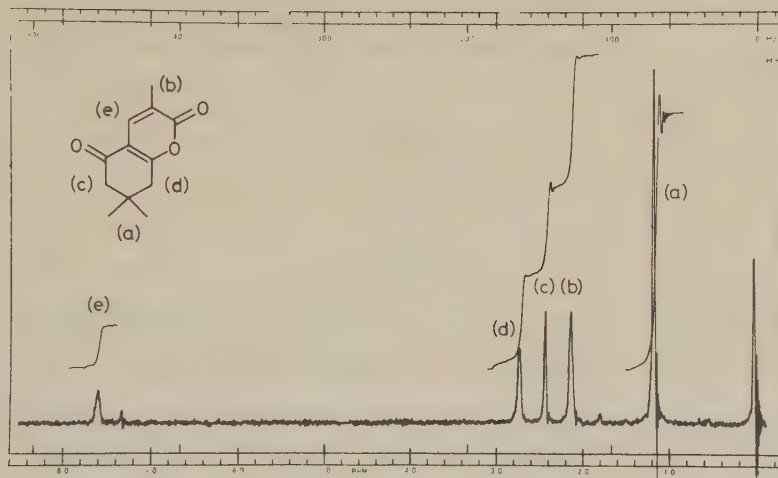
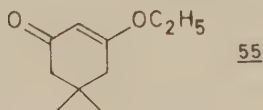


Abb. 15b : NMR-Spektrum (CDCl₃) von 54

Beide auf dem geschilderten Weg erhaltenen Eliminationsprodukte des durch eine Additionsreaktion entstandenen Salzes 52 konnten auch aus der Mutterlauge der Ausgangsreaktion neben Dimethylammoniumtetrafluoroborat isoliert werden. Die Ausbeute betrug für das primäre Eliminationsprodukt 53 etwa 5 %, für das Lacton 54 10 %.

Genau wie das Iminiumtetrafluoroborat 20 sollte auch das als schnell Protonen austauschendes Iminiumchlorid identifizierte ölige Produkt 21 als Reaktionspartner für Dimedon geeignet sein. Unter analogen Bedingungen kam es in diesem Fall in 82prozentiger Ausbeute direkt zur Bildung des Lactons 54. Daneben entstand in geringer Menge 53 und eine weitere kristalline Substanz, die durch Sublimation aus dem Reaktionsrückstand gewonnen werden konnte. Es handelte sich

dabei um 3-Äthoxy-5,5-dimethyl-1-oxo-2-cyclohexen 55, einem Enoläther des Dimedon ⁵⁸⁻⁵⁹), der durch Reaktion von über-

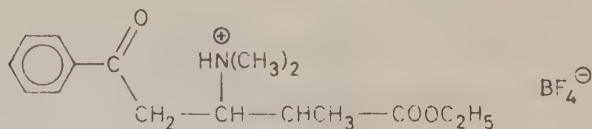


schüssigem Dimedon und dem bei der Umsetzung freiwerdenden Äthanol durch Säurekatalyse entstanden sein dürfte.

Der unterschiedliche Reaktionsverlauf bei Verwendung der Salze 20 und 21 muß auf die verschiedenen Anionen zurückgeführt werden. Möglicherweise spielt die schlechte Löslichkeit des Tetrafluoroborats eine entscheidende Rolle für die Gleichgewichtslage; vielleicht beschleunigen aber auch die gleichen Faktoren, die beim Iminiumchlorid starken Austausch am C-2-Proton bewirken, die Amineliminierung.

3.2.3. Umsetzung mit Acetophenon

Neben einem nicht näher untersuchten Gemisch aus Eliminationsprodukten konnte in etwa 45proz. Ausbeute das Additionsprodukt 56 erhalten werden.



Die farblosen Nadeln sind aus Propanol-(2) umkristallisierbar und zeigten auch in wäßriger Lösung keine unmittelbare Zersetzung. Die relative Beständigkeit gegenüber dem Dimedonanlagerungsprodukt erklärt sich aus der wegen fehlender Konjugation geringeren Stabilität der möglichen Eliminationsprodukte (keine Enolisierungstendenz).

Aus dem gleichen Grund gelingt es auch durch Zugabe einer äquivalenten Menge Natriumcarbonat-Lösung die Base selbst (57) freizusetzen (NMR-Spektrum Abb. 16).

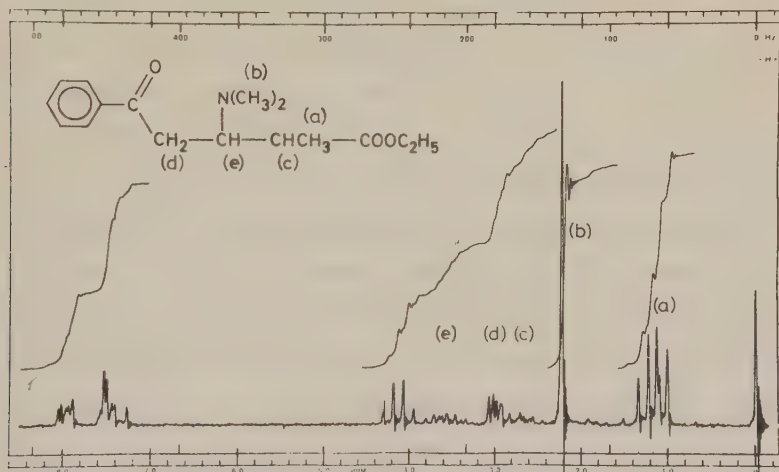


Abb. 16 : NMR-Spektrum (CDCl_3) von 57

Sie ist gekühlt in ätherischer Lösung längere Zeit haltbar, zersetzt sich in reiner Form innerhalb von 2 Tagen völlig und spaltet dabei Dimethylamin ab. Es resultiert ein Gemisch von mindestens 3 verschiedenen, ungesättigten Eliminationsprodukten.

3.3. Umsetzung von (2-Äthoxycarbonyl-äthyliden)- dimethylammonium-tetrafluoroborat 26

Wegen der Leichtigkeit der bisherigen Additionen und ihrer vergleichsweise hohen Produktausbeuten wurde nur die Umsetzung mit Dimedon untersucht.

Versetzt man eine Lösung des Iminiumsalzes 26 in Methylenchlorid mit festem Dimedon, so kommt es bereits in der Kälte zu einer Reaktion, bei der unter Gelbfärbung Trimesinsäure-äthylester und Dimethylammoniumtetrafluoroborat entstehen. Offenbar kommt es unter den gegebenen Bedingungen zu einer Verstärkung des Protonenaustauschs am C-2 des Salzes.

Umsetzung bei erhöhter Temperatur führte zu einem Produktgemisch, aus dem dennoch eine weitere stickstofffreie Substanz isoliert werden konnte.

Das IR-Spektrum dieser Verbindung (Abb. 17a) zeigt die Carbonylbande eines einfachen Esters bei 1730 cm^{-1} sowie mehrere Banden zwischen 1680 und 1625 cm^{-1} , die Schwingungen konjugierter C=C- und C=O-Bindungen zugeordnet werden können.

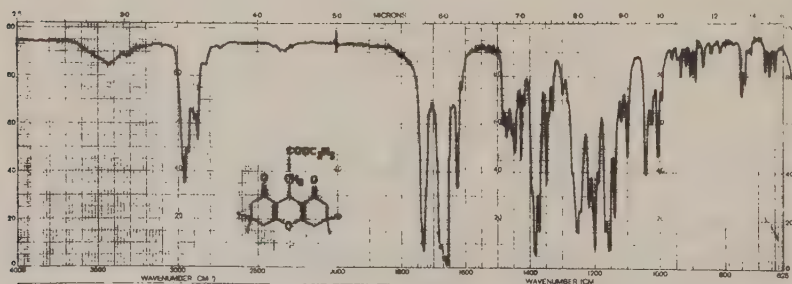


Abb. 17a: IR-Spektrum (KBr) von 58

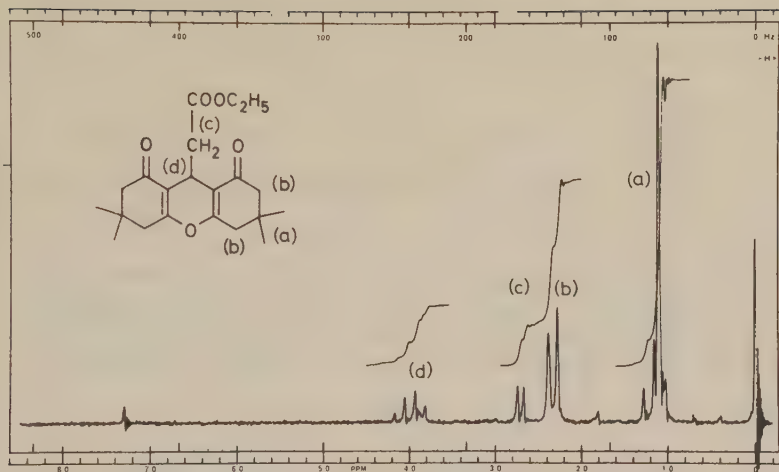
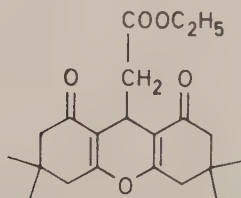


Abb. 17b : NMR-Spektrum (CDCl_3) von 58

Aus dem Integralverhältnis im NMR-Spektrum (Abb. 17b) ist zu entnehmen, daß offensichtlich 2 Moleküle Dimedon mit einem Estermolekül reagiert haben. Ein vom Quadruplett der Estermethylengruppen überlagertes Triplet bei 3,9 ppm und ein Dublett bei 2,7 ppm ($J_{\text{dc}} = 4,5 \text{ Hz}$) verrät ein zu einer Methylengruppe vicinales Proton. Alle anderen Signale sind auf die Methyl- und Methylengruppen des Dimedons und die Äthoxycarbonylgruppe zurückzuführen.

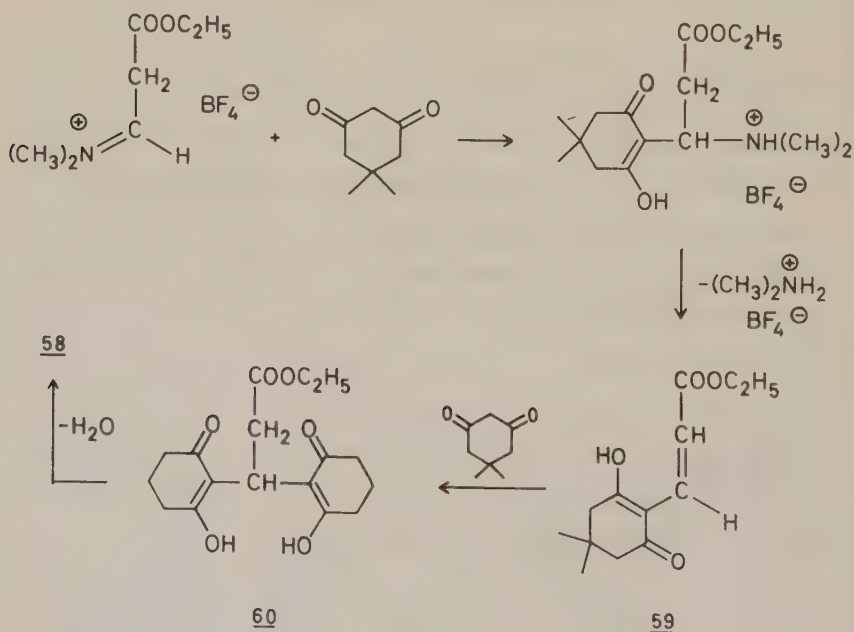
Diese Befunde, zusammen mit den Daten eines Massenspektrums, deuteten auf die Struktur 58 hin:



58

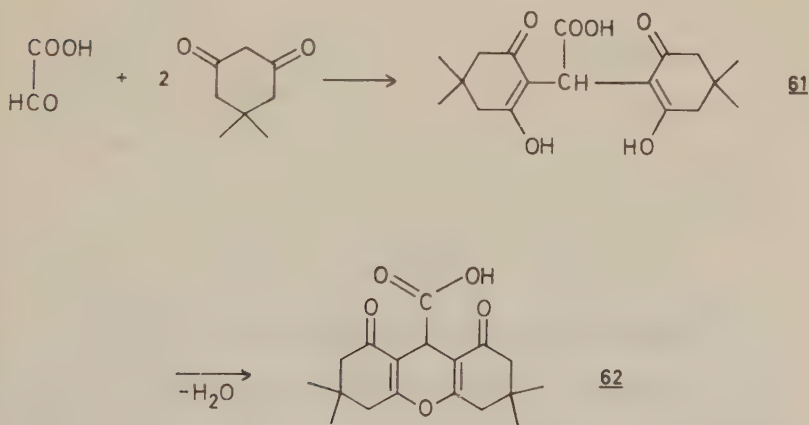
Es dürfte sich also um den 1,8-Dioxo-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-9-xanthenyl-essigsäure-äthylester handeln.

Ein plausibler Reaktionsablauf ist in Schema 9 dargestellt. Analog zu den bereits besprochenen Dimedonreaktionen kommt es in erster Stufe zur Addition. Elimination von Dimethylamin führt zum α,β -ungesättigten Ester 59, der seinerseits mit einem weiteren Molekül Dimedon zu 60 reagiert (Michael-addition). Unter Wasserabspaltung erfolgt dann Ringschluß zu 58.



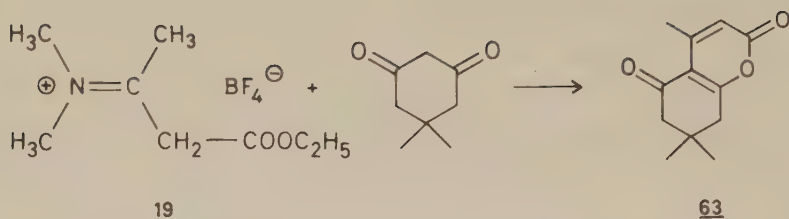
Schema 9

Das Reaktionsverhalten des Iminiumsalzes 26 entspricht somit dem einfacher Aldehyde: Glyoxylsäure beispielsweise reagiert mit Dimedon unter Bildung von "Glyoxylsäure-dimethon" 61, das durch Wasserabspaltung in ein Xanthen-carbonsäurederivat 62 übergeht ⁶⁰⁾:



3.4. Umsetzung von (2-Äthoxycarbonyl-1-methyl-äthyliden)-dimethylammoniumtetrafluoroborat 19

Bei der Reaktion des Salzes 19 mit Dimedon in Methylenchlorid kommt es wieder zu Addition, Elimination und Ring-schluß.



In 69proz. Ausbeute entsteht dabei das 4,7,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin-5-on **63**, das bereits von Roth und Langer ⁶¹⁾ aus Dimedon und Acetessigester in Pyridin hergestellt worden ist.

3.5. Umsetzung von höher substituierten Iminiumsalzen

Mit den bis dahin durchgeführten Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß C-1-, C-2- und unsubstituierte Iminiumsalze der Struktur **1** grundsätzlich zur Reaktion mit Nucleophilen befähigt waren. Ich versuchte nun, auch die höher substituierten Salze **35**, **38**, **40** und **41** (s. Tab. 1a und 1b S. 32,33) mit den bewährten C-H-aciden Verbindungen umzusetzen.

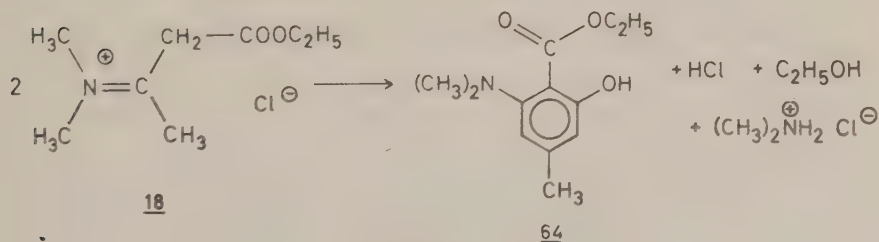
Es zeigte sich, daß hier die Reaktivität unter vergleichbaren Bedingungen nicht ausreichte, was möglicherweise auf eine Behinderung des Angriffs durch raumerfüllende Gruppen am C-1 zurückzuführen ist.

Bei höheren Temperaturen (100°C , ohne Lösungsmittel), zum Teil auch schon in siedendem Acetonitril, kam es zu nicht näher untersuchten, unübersichtlichen Reaktionen an der Estergruppierung. Dies äußerte sich häufig in einer Abspaltung von Alkohol oder in reichlicher Bildung von Dimedon-enoläther.

Es ist anzunehmen, daß stärker nucleophile Reagentien (z.B. Grignard-Verbindungen) bei tieferen Temperaturen mit Erfolg einzusetzen sind.

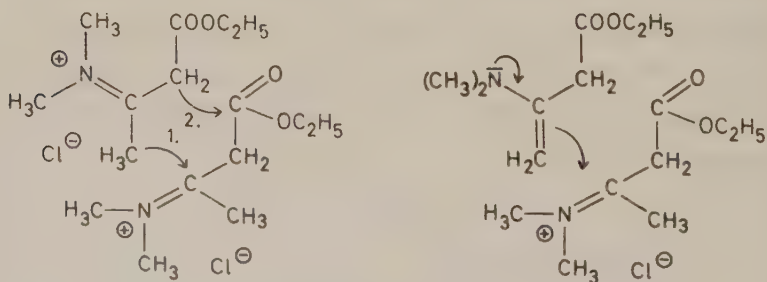
4. Selbstkondensationen von (2-Alkoxycarbonyl-1-methyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalzen

Bei Versuchen, daß Iminiumchlorid 18 mit Nucleophilen umzusetzen, beobachteten Böhme und Martin ⁶²⁾ die Entstehung einer stickstoffhaltigen Verbindung, der sie nach eingehender Analyse des NMR-Spektrums (Abb. 19) durch Matusch ⁶²⁾ die Struktur eines 6-Amino-salicylsäurederivats 64 zuordneten.



Literatur Recherchen ergaben, daß bereits russische Autoren auf ähnlichem Wege in geringer Ausbeute die entsprechenden Anilin-^{63a)}, Piperidin- und Morpholinderivate^{63b)} erhalten hatten, ohne daß diese Ergebnisse in die referierende Literatur eingegangen sind. Der Mechanismus dieser Kondensationen war nicht näher untersucht worden, zur Erklärung formulierte man eine Reaktion zwischen Enamin-Grenzstrukturen.

Demgegenüber ging Martin von der Iminiumstruktur des Salzes aus und postulierte im ersten Schritt der Reaktion die Addition einer "aciden" C-1-Methylgruppe an die C-N-Doppelbindung eines zweiten Moleküls unter möglicher Beteiligung eines durch Deprotonierung entstandenen Enamins (Schema 10).



Schema 10

Der Ringschluß (gefolgt von Amin- und Alkoholabspaltung) sollte dann durch Angriff der Methylengruppe am Esterkohlenstoff erfolgen.

Meine Aufgabe war nun, zu prüfen, ob ein solcher Reaktionsablauf mit den hier untersuchten Eigenschaften der Iminiumsalze in Einklang stand.

4.1. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

4.1.1. Untersuchungen zur Stabilität der Salze

Bereits bei Aufnahme von NMR-Spektren der Salze 18 und 19 des 3-Dimethylamino-crotonsäureäthylesters hatte sich ergeben, daß deren Stabilität in Lösungen stark vom Anion abhängig war (vergl. Abschnitt 2.2.1., S. 14). Zum gleichen Ergebnis kam ich beim trockenen Erhitzen der Salze.

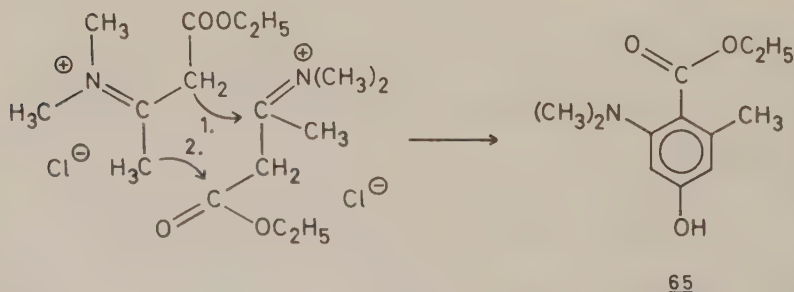
Das Chlorid 18 reagierte schon bei Temperaturen um 50° C zum Aromaten 64, während das Tetrafluoroborat 19 noch bei 110° C tagelang stabil blieb (und daher auch zu α -Aminoalkylierungsreaktionen geeignet ist). Erst bei Temperaturen über 120° C kam es allmählich unter Gasentwicklung zur Zersetzung, bei der aber der Aromat in nur geringfügiger Menge entstand. Das Chlorid scheint danach deshalb nicht stabil zu sein, weil es in Lösung (oder in der Schmelze) eben nicht nur in der Iminiumform vorliegt. Darauf deutet auch sein NMR-Spektrum (S. 16) mit dem Signal zweier austauschender Protonen bei 4,8 ppm für die Methylengruppe.

Letzterer gegenüber weist die C-1-Methylgruppe eine geringere Acidität auf, wie folgende Versuche zeigen:

a) Löst man das Enamin 15 in deuterierter Trifluoressigsäure, so ist auch nach mehreren Tagen im NMR-Rohr nur eine geringe Abnahme der Methyl-Signalfläche zu beobachten.

b) In einer Lösung des Iminiumchlorids 18 in deuteriertem Methanol wird erst nach etwa fünf Stunden ein Austausch der Methylprotonen sichtbar.

Die Protonen am Kohlenstoff-2 werden dagegen augenblicklich deuteriert. Hier also ist das eigentliche Reaktionszentrum zu suchen, von dem aus ein nucleophiler Angriff beginnen kann (ähnlich wie bei β -Ketoestern). Gemäß Schema 11 ist dann aber nach Ringschluß und Aromatisierung der p-Hydroxybenzoesäureester 65 zu erwarten, bei dem gegenüber 64 Hydroxyl- und Methylgruppe vertauscht sind.



Schema 11

Vor weiteren Untersuchungen war es daher sinnvoll, die Struktur des Aromaten noch einmal zu überprüfen.

4.1.2. Überprüfung der Struktur des Aromaten

Spektrale Daten sprechen für das Vorliegen eines 6-Amino-salicylsäurederivates. Eine stark zu niedrigen Frequenzen verschobene Estercarbonylschwingung im IR-Spektrum (1645 cm^{-1}) verrät eine OH-Gruppe in ortho-Stellung (intramolekulare H-Brücke) (Abb. 18).

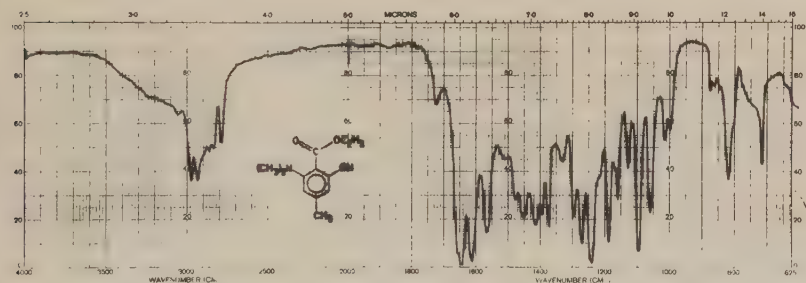


Abb. 18 : IR-Spektrum (Film) von 64

Im NMR-Spektrum ⁶²⁾ des Aromaten (Abb. 19a) erkennt man deutlich eine Triplet-Feinstruktur in dem Signal der Methylgruppe (Protonen a: 2,20 ppm) sowie Multipletts der beiden aromatischen Protonen (b: 6,16 und 6,22 ppm). Entkopplungsexperimente zeigen, daß die Protonen b sowohl untereinander, als auch mit den Protonen a koppeln. Die Kopplungskonstanten lassen sich dem gedehnten Spektrum (Abb. 19b) entnehmen ($J_{AB} = 1,62\text{ Hz}$; $J_{\text{CH}_3\text{H}} = 0,62\text{ Hz}$).

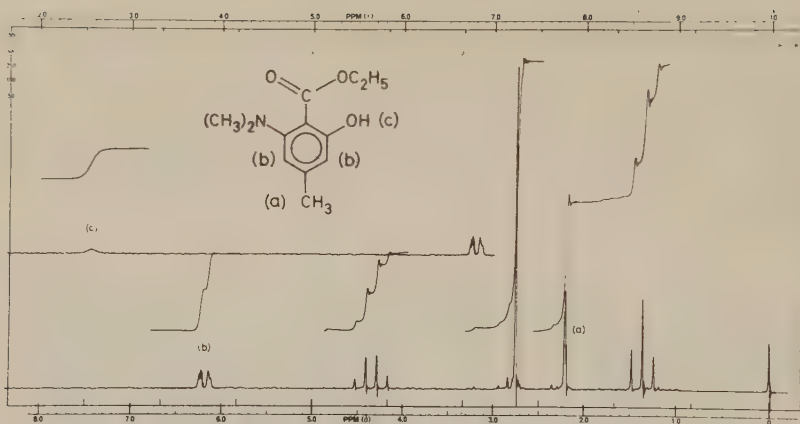


Abb. 19a : NMR-Spektrum (CCl_4) von 64

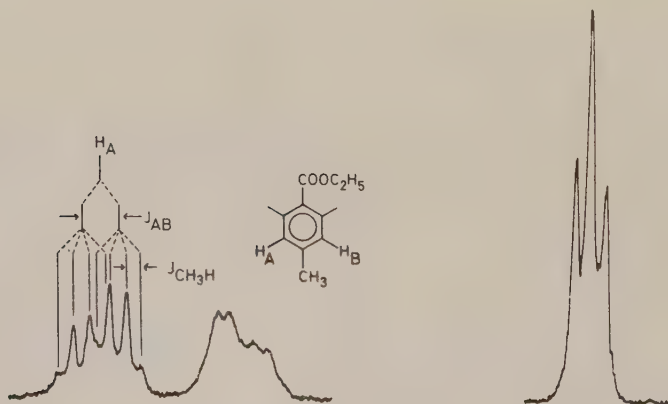
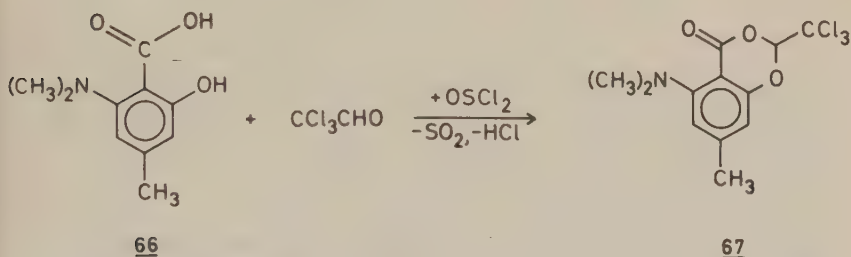


Abb. 19b : NMR-Spektrum (CCl_4) von 64
Gedehnte Signale von a und b, Ermittlung
der Kopplungskonstanten

Damit gibt das NMR-Spektrum einen deutlichen Hinweis auf eine zu zwei aromatischen Protonen benachbarte Methylgruppe.

Chemisch stützen konnte ich die Struktur 64 durch eine Verknüpfung von Carboxyl- und Hydroxylgruppe mit Chloral in Gegenwart von Thionylchlorid, die bereits aus Untersuchungen an Salicylsäure bekannt ist ⁶⁴⁾.



Endprodukt dieser Umsetzung war das 5-Dimethylamino-7-methyl-4-oxo-2-trichlormethyl-4H-1,3-benzodioxin 67.

Charakteristisch für diese Verbindung ist ihr NMR-Spektrum (Abb. 20), die IR-Bande der 6-Ring-Lacton-Carbonylschwingung bei 1727 cm^{-1} und ihr Massenspektrum mit einem für ein Molekül mit drei Chloratomen typischen Isotopenmuster.

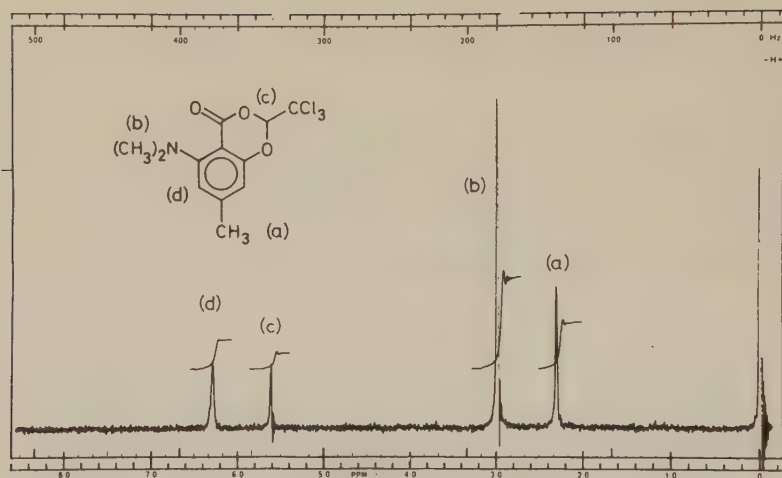


Abb. 20 : NMR-Spektrum (CCl_4) von 67

Damit war die Struktur der Verbindung 64 hinreichend abgesichert. Dies bedeutete aber für den Verlauf der hier untersuchten Cyclisierungsreaktion, daß im ersten Schritt die Methylengruppe eines Salz-moleküls die Estergruppierung eines zweiten angreift, die also unter den gegebenen Bedingungen besonders reaktiv zu sein scheint.

4.1.3. Untersuchungen zur Reaktivität der Estergruppe

Die überraschend große Reaktivität der Estergruppe im gelösten Iminiumsalz 18 gegenüber einem nucleophilen Angriff beruht offenbar darauf, daß hier, im Gegensatz etwa zum entsprechenden Tetrafluoroborat, die Abspaltung der Alkoxygruppe besonders erleichtert ist.

Dieses zeigen die folgenden Versuche:

a) Schon etwa eine Stunde nach Lösen des Chlorids 18 in deuteriertem Methanol verringert sich sichtbar die Intensität des Äthylesterquartetts (4,25 ppm) bei gleichzeitigem Auftreten von Äthanol-Peaks (Quartett bei 3,6 ppm). Nach etwa zehn Stunden bei 38° C waren die Estersignale fast völlig verschwunden und die entsprechende Menge freier Alkohol entstanden. Signale von Zersetzungsprodukten waren innerhalb dieses Zeitraums nicht zu beobachten ^{x)}, es konnte sich also bei diesem Vorgang nur um eine außergewöhnlich leicht ablaufende Umesterung mit Deuteromethanol handeln.

b) Ein NMR-Spektrum der Lösung von 18 in Deuteroacetonitril ist unter den Aufnahmebedingungen (40° C) nicht ohne rasch zunehmende Signale von Zersetzungsprodukten (Aromat 64, Dimethylammoniumchlorid und Äthanol) zu erhalten. Fügt man dagegen zur gekühlten Lösung eine äquivalente Menge absolutes Äthanol, so ist erst nach Ablauf einer halben Stunde bei 40° C eine geringfügige Zersetzung zu erkennen.

c) Von Hydrolyseversuchen an markierten tert.-Butylestern weiß man ⁶⁵⁾, daß hier bevorzugt O-Alkylspaltung eintritt, ein nucleophiler Angriff der Hydroxylgruppe also am stabilisierten Carbokation erfolgt. Ein Salz des 3-Dimethylamino-

x) Erst wesentlich später erkennt man eine Abnahme des Signals der Methylgruppen am Stickstoff. Gleichzeitig erschien als einziges Zersetzungssignal bei 2,75 ppm ein Singulett (wahrscheinlich von Dimethylammoniumchlorid).

crotonsäure-tert.-butylesters sollte daher bezüglich seiner Aromatisierungstendenz ein anderes Reaktionsverhalten als der entsprechende Äthylester aufweisen, da auch hier - wie schon nachgewiesen - im Primärschritt ein nucleophiler Angriff auf die Estergruppe erfolgt. Tatsächlich ergab sich, daß unter Bedingungen, bei denen das Salz des Äthylesters fast quantitativ (s.u.) zum 6-Amino-salicylsäureester reagierte, das Salz des tert.-Butylesters sich zwar völlig zersetzte, dabei aber nur in weniger als 0,5 % Ausbeute die freie 6-Amino-salicylsäure 66 entstand ^{x)}.

Mit diesen Versuchen konnte gezeigt werden, daß die Voraussetzung für eine Cyclisierung eine hinreichend leichte Abspaltung der Alkoxygruppe des Esters ist. Warum dieses in einer Lösung des Chlorids 18 der Fall ist, nicht aber bei dem auch in Lösung als echtes Iminiumsalz vorliegenden Tetrafluoroborat 19, sollte durch Untersuchung der Austauschvorgänge in der Lösung des Chlorids geklärt werden.

4.1.4. Spektroskopische Untersuchungen an Iminiumchlorid-lösungen

Nach den bei Protonierung von Enaminoestern gemachten Erfahrungen (Kapitel 2.2.) spielte beim Austausch der Methylenprotonen der Stickstoff eine bedeutende Rolle.

x) Zum gleichen Ergebnis kam unabhängig J. Nehne bei einem ähnlichen Versuch.

Um aus dem NMR-Spektrum Schlüsse auf die beteiligten tautomeren Strukturen zu ziehen, versuchte ich zunächst durch Wechsel des Lösungsmittels den Austausch zu verlangsamen. Dies gelang nicht. Auch Tieftemperaturspektren erwiesen sich als wenig nützlich. Zwar konnte eine Verschärfung des Signals der Methylenprotonen verbunden mit einer Wanderung zu hohem Feld beobachtet werden, doch waren Temperaturen unterhalb von -60°C nötig, um eindeutige Aussagen zu machen. Die begrenzte Löslichkeit des Salzes in den geeigneten Lösungsmitteln führte dann zum Abbruch des Versuchs.

Für die Klärung meines Problems bot sich weiter eine Auswertung von IR-Spektren der Salzlösung an. Dieses setzte jedoch eine sehr reine Lösung voraus. Dafür im Falle des Iminiumchlorids 18 zu garantieren, ist aber aus den folgenden Gründen kaum möglich:

1. Die Substanz ist extrem feuchtigkeitsempfindlich. Hydrolyseprodukte sind Acetessigester und Dimethylammoniumchlorid.
2. Schon unter den Aufnahmebedingungen mußte mit Zersetzung der Lösung zum Hydrochlorid des Aromaten 64, Äthanol und Dimethylammoniumchlorid gerechnet werden.
3. Die Absorptionsbanden der Ausgangsverbindung, der Hydrolyse- und der Zersetzungsprodukte überlagern sich sehr stark.

Trotz dieser Schwierigkeiten versuchte ich mein Ziel zu erreichen. In einer längeren Versuchsserie unter optimalen äußeren Bedingungen nahm ich, als Ganzes und in Teilberei-

chen, IR-Spektren einer Lösung von 18 in äthanolfreiem Chloroform auf.

Dabei ergab sich folgendes Bild (vergl. Abb. 21): intensitätsstarke Banden bei 1730 cm^{-1} und 1679 cm^{-1} konnte ich schon beim festen Iminiumchlorid in Nujol (Abb. 3, S. 15) beobachten. Sie sind der Estercarbonylschwingung und der Schwingung der C-N-Doppelbindung zuzuordnen. Eine im Festkörperspektrum nicht auftauchende Bande findet sich in geringerer Intensität bei 1575 cm^{-1} . Ein Vergleich mit dem IR-Spektrum des Dimethylaminocrotonsäureesters unterstützt die Annahme, daß hier die Bande einer C-C-Doppelbindungsschwingung vorliegt.

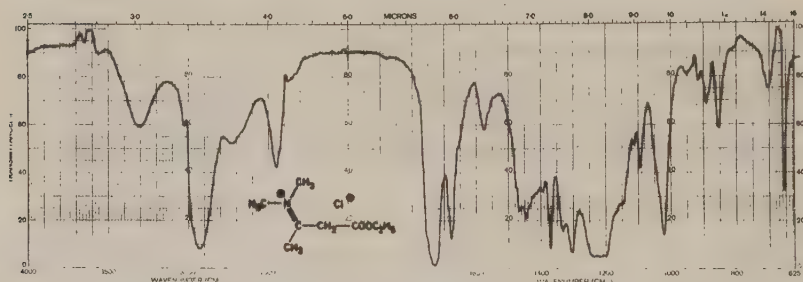
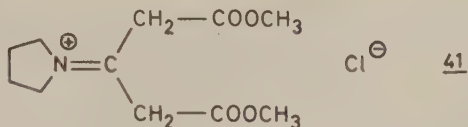


Abb. 21 : IR-Spektrum (CHCl_3) von 18

Gleichzeitig erscheint im Bereich von 2450 cm^{-1} eine relativ starke zweite Bande, die der Schwingung einer R_3NH^+ -Gruppierung zukommen dürfte. Offenbar waren also in der Lösung des Salzes neben Iminium- auch Enammoniumionen vorhanden. In etwas geringerer Intensität findet sich darüberhinaus bei 3300 cm^{-1} eine breite Absorption.

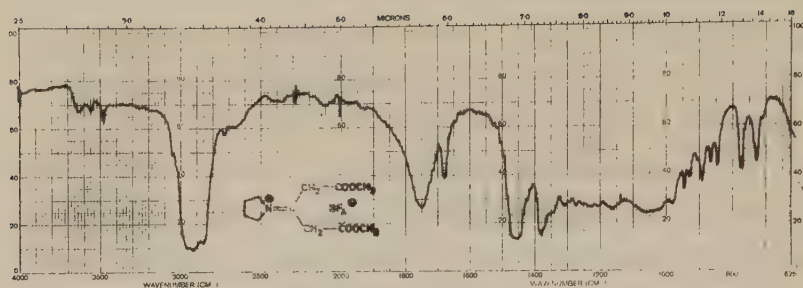
Da das Vorliegen eines reinen O-protonierten Salzes auszuschließen ist, haben wir es hier wahrscheinlich mit einer N-H-O-Brücke zu tun, die sowohl inter- als auch intramolekularer Natur sein kann (vergl. Formel S. 20).

Die große Labilität des untersuchten Chlorids 18 machte es nötig, die obigen Schlußfolgerungen durch ein weiteres Beispiel abzusichern. Als dafür geeignet erwies sich das schon erwähnte Derivat des Acetondicarbonsäureesters, das Iminiumchlorid 41.

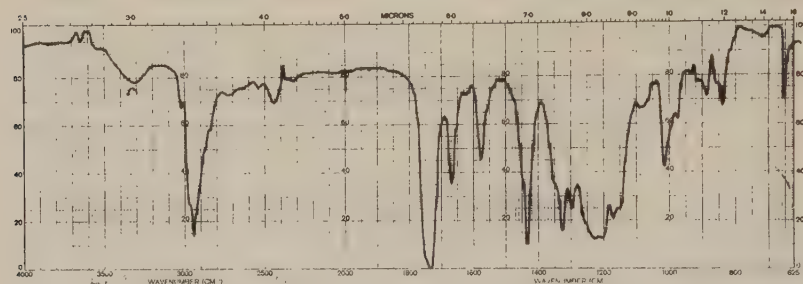


Ein NMR-Spektrum dieses Salzes verriet ebenfalls Protonenaustausch an den Methylengruppen, dieser war aber nicht mit einer Folgereaktion verbunden. Ein IR-Spektrum konnte daher auch bei längerer Aufnahmezeit nicht verfälscht werden. Abb. 22 zeigt einen Vergleich des Festkörper- (a) und Lösungsspektrums (b). Die in (b) hinzukommenden Banden bei 1580, 2445 und 3300 cm^{-1} bestätigen die oben ausgeführten Ergebnisse ^{x)}.

-
- x) Anmerkung: Eine sehr schwache Bande der C-C-Doppelbindung ist auch im Spektrum des entsprechenden Tetrafluoroborats in Chloroform sichtbar. Also auch hier geringer Protonenaustausch!



(a)



(b)

Abb. 22 : IR-Spektren von 41 (a: Nujol, b: CHCl_3)

Das relativ stabile Salz 41 sollte auch für konzentrationsabhängige Messungen ein geeignetes Modell darstellen. Aufschluß gab bereits eine Verdünnungsreihe im NMR-Röhrchen. Starke Verdünnung bewirkte eine Verschärfung der Signale, wie schon beim Tieftemperaturversuch verbunden mit einer Wanderung zu höherem Feld. Damit war nachgewiesen, daß im Lösungsgleichgewicht intermolekularer Austausch eine bedeutende Rolle spielt.

Spektren und Reaktionsverhalten anderer hier untersuchter Salze (vergl. Tab.1, S. 32,33) zeigen, daß die

für 18 und 41 belegten Eigenschaften zu verallgemeinern sind.

Die bis hier erhaltenen Ergebnisse sind daher wie folgt zusammenzufassen:

Protonierung von Enaminoestern der Struktur 4 ergibt bei Raumtemperatur grundsätzlich Iminiumsalze. In einer Lösung insbesondere der Chloride und Trifluoroacetate (s.u.) findet man mit Keto-Enol-Tautomerie vergleichbare Austauschvorgänge zwischen C- und N-protonierten Strukturen. Darüberhinaus geben IR-Spektren Hinweise auf inter- oder intramolekulare N-H-O-Brücken.

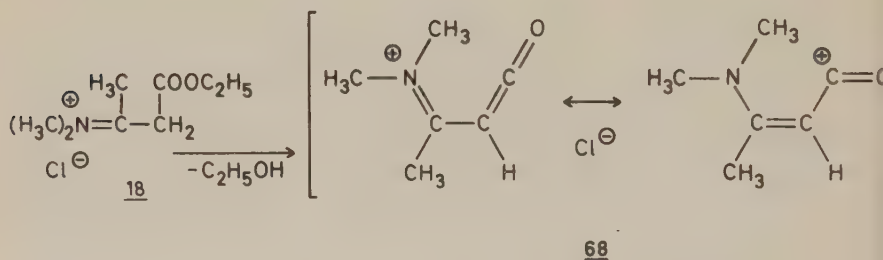
Weniger basische Anionen (z.B. BF_4^-) bewirken nur sehr geringen Austausch, das Gleichgewicht liegt hier fast völlig auf Seiten der C-protonierten Form.

4.1.5. Vorschlag für einen Reaktionsmechanismus

Bereits mehrfach habe ich auf die Verwandtschaft der hier untersuchten Salze zu den entsprechenden β -Ketoestern hingewiesen. Bruice und Mitarbeiter⁶⁶⁾ fanden nun auf Grund von kinetischen Untersuchungen, daß die Hydrolyse der letztgenannten Verbindungen nicht wie bei anderen Estern einem S_N -Mechanismus gehorcht, sondern daß hier im Rahmen eines sogenannten E1cB -Mechanismus zunächst ein α -Proton abgespalten wird. Das dabei entstehende Anion stabilisiert sich durch Austritt der Alkoxygruppe. Erst dann erfolgt der Angriff des Nucleophils. Für das Zwischenprodukt nahmen die Autoren eine Ketenstruktur an.

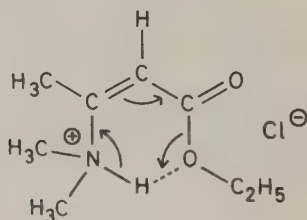
Zum gleichen Ergebnis kamen Campbell und Lawrie ⁶⁷⁾ bei Untersuchungen der Alkoholyse von Acetessigester, wiederum ohne das Keten selbst abfangen zu können.

Die in den beiden vorhergehenden Kapiteln gemachten Beobachtungen sprechen dafür, daß auch der Reaktion des Iminiumsalses 18 ein ähnlicher Mechanismus zu Grunde liegt. Danach sollte im ersten Schritt Äthanol eliminiert werden und als Zwischenprodukt das mesomeriestabilisierte Keten 68 entstehen:

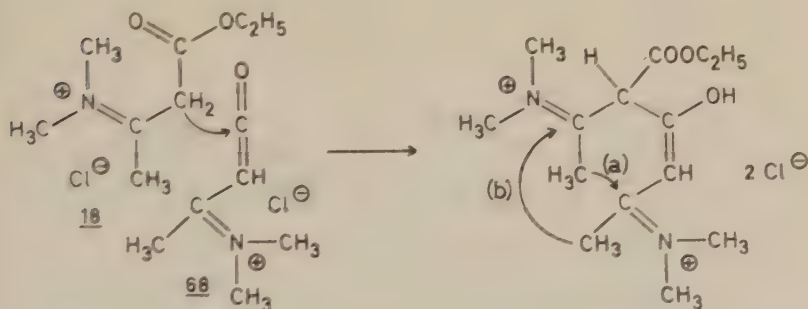


Eine solche Elimination ist in der Iminiumchloridlösung aus zwei Gründen begünstigt:

1. Das im Vergleich zum Tetrafluoroborat-Anion relativ basische Chloridion bewirkt starken Austausch am Kohlenstoff-2 (eine Voraussetzung für E1cB-Reaktionen).
2. Das im Gleichgewicht nachgewiesene N-protonierte Enammoniumion ermöglicht einen für die Eliminierung besonders günstigen Übergangszustand (Sechsering, H-Brücke):

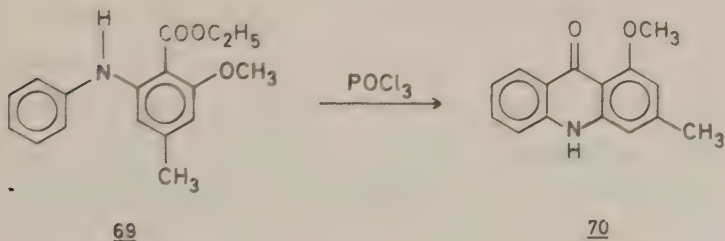


Das auf diesem Wege entstandene Zwischenprodukt 68 reagiert dann mit einem weiteren Salz-molekül im Rahmen einer Addition (Schema 12).

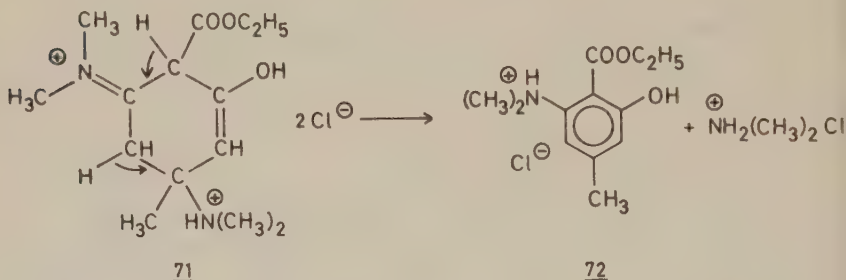


Schema 12

Für den nachfolgenden Ringschluß durch Addition einer Methylgruppe an die C-N-Doppelbindung ergeben sich, wie aus der Formel ersichtlich, die beiden Möglichkeiten (a) und (b). Zaitsev und Mitarbeiter ^{63a)} haben nun aus dem Anilinderivat 69 durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid das substituierte Acridon 70 erhalten, wodurch die Nachbarstellung von Ester- und Aminogruppe nachgewiesen ist.



Der zweite Schritt der Reaktion muß deshalb im Sinne einer Addition nach Weg (a) verlaufen. Das dabei formal entstehende Produkt 71 stabilisiert sich unter Abspaltung von Dimethylammoniumchlorid und Aromatisierung zum Hydrochlorid 72 des Aromaten 64.



4.2. Optimierung der Synthese

Nachdem der Reaktionsablauf damit verständlich geworden war, sollte ich nun untersuchen, ob auf gleichem Wege auch höher substituierte Aromaten zu erhalten sind. Die bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Versuche ^{62,63)} hatten allerdings nur sehr geringe Produktausbeuten ergeben. In unübersichtlicher Reaktion entstand zudem oft nicht nur der Ester, sondern auch die freie Säure bzw. ihr Decarboxylierungsprodukt.

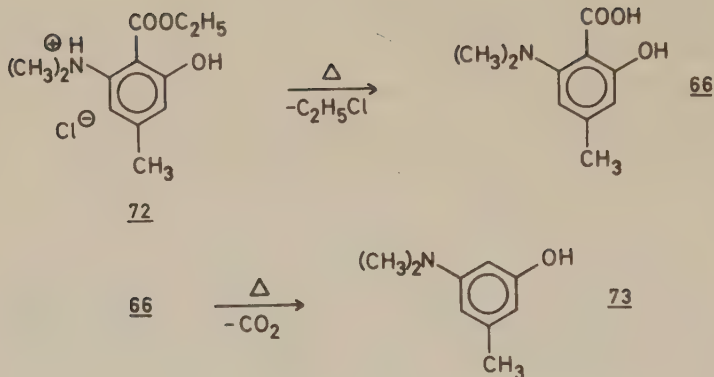
Aus diesen Gründen versuchte ich zunächst, das Darstellungsverfahren zu verbessern. Dies gelang auf zwei Wegen:

a) Trockenes Erhitzen des Iminiumchlorids 18 im Stickstoffstrom führte nach 15 Stunden bei 55°C in 75proz. Ausbeute zum Hydrochlorid des Aromaten 64. Der Vorteil dieser Methode - im Gegensatz zum Erhitzen des gelösten Salzes - besteht darin, daß das bei der Reaktion frei werdende Äthanol ständig aus dem Gleichgewicht entfernt wird.

b) Einwöchiges Rühren einer Mischung aus Enamin 15 und Trifluoressigsäure (äquivalente Mengen) bei Raumtemperatur ergab nach Neutralisation des Produktes eine 90proz. Ausbeute. Dieses gute Ergebnis wurde erhalten, obwohl das gebildete Äthanol im Gemisch verblieben war. Entscheidend ist hier wohl die größere Basizität des Trifluoroacetat-Anions und der dadurch bedingte stärkere Protonenaustausch, der, wie oben dargelegt wurde, Voraussetzung für den Ablauf der Reaktion ist ($\text{pK}_{\text{HCl}} \approx -3$, $\text{pK}_{\text{CF}_3\text{COOH}} = 0,23$).

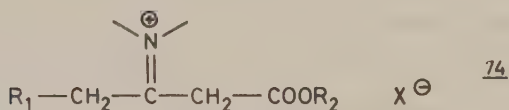
Bereits Martin hatte beim Erhitzen des Salzes 18 in Methylenchlorid, Abdampfen des Lösungsmittels und nachfolgendem starken Erhitzen Bildung der freien Säure 66 beobachtet. Bei eigenen Untersuchungen erwies sich als ergiebigstes Verfahren ein kurzfristiges (bis 10 Minuten), trockenes Erhitzen des Hydrochlorids 72 auf 160°C . Unter Abspaltung von Äthylchlorid entstand die Säure in 89proz. Ausbeute.

Längeres Erhitzen bei Temperaturen über 120°C führte dagegen zum Decarboxylierungsprodukt 73, dem 3-Dimethylamino-5-methyl-phenol ⁶⁸):



4.3. Reaktionen von substituierten (2-Alkoxycarbonyl-1-methyl-äthyliden)-dialkylammoniumsalzen

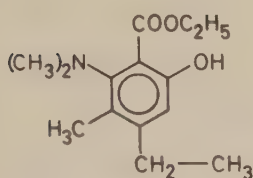
Nachdem nun optimale Reaktionsbedingungen gefunden waren, versuchte ich auch höher substituierte Iminiumsalze der Struktur 74 zu Ringschlüssen zu veranlassen.



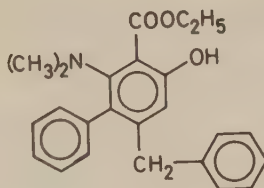
Ausgangssubstanzen waren die Enamine 29, 30, 31 und 32, deren Synthese bereits in Abschnitt 2.2.5. besprochen wurde.

Übereinstimmend konnte ich feststellen, daß die Salze dieser Enamine weitaus weniger reaktiv waren. Erst bei Temperaturen um 100° C kam es zu Zersetzungsreaktionen, bei denen tatsächlich die erwarteten Aromaten entstanden. Eine große Zahl von Nebenreaktionen führte aber selbst bei Trifluoroacetaten zu vergleichsweise bescheidenen Ausbeuten.

Aus den Iminiumsalzen 34 ($R_1 = \text{CH}_3$) und 37 ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$) (Tab. 1b, S. 33) konnten so die Aromaten 75 und 76 erhalten werden:

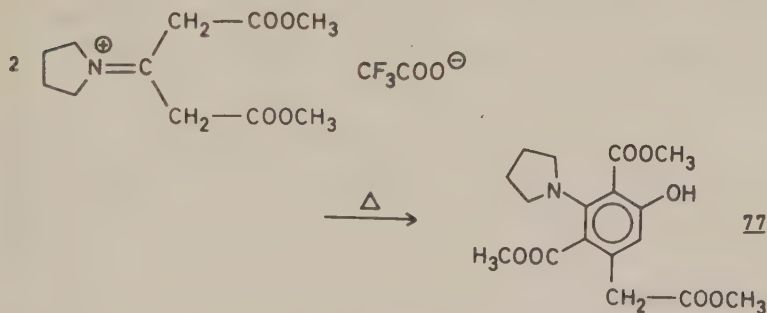


75



76

Analog verlief die Umsetzung des Trifluoroacetats von 29:



Trockenes Erhitzen des Hydrochlorids von 30 sollte zu dem 77 entsprechenden Dimethylaminoderivat 78 führen. Tatsächlich aber entstand das Anhydrid 80. Wahrscheinliche Vorstufe dieser Verbindung ist die Säure 79, die bei den relativ hohen Reaktionstemperaturen durch Abspaltung von Methylchlorid aus 78 hervorgegangen sein dürfte:

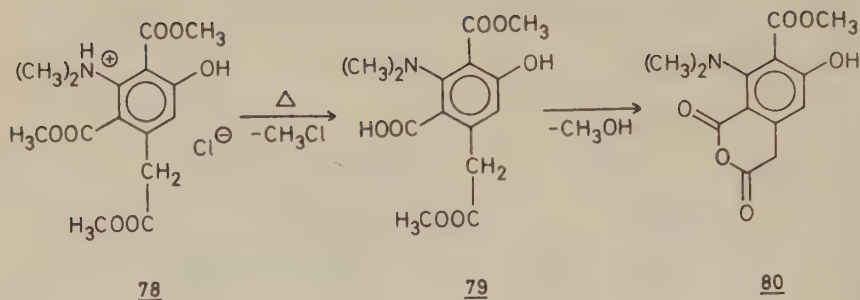


Abbildung 23a zeigt das NMR-Spektrum von **77**. Wie schon bei den analogen Verbindungen **64**, **75** und **76** kommt es wegen der Nachbarstellung von Ester- und Hydroxyl-Gruppe zur Ausbildung intramolekularer H-Brücken, was sich z.B. in der starken, konzentrationsunabhängigen Tieffeldverschiebung des OH-Signals (11,43 ppm) äußert.

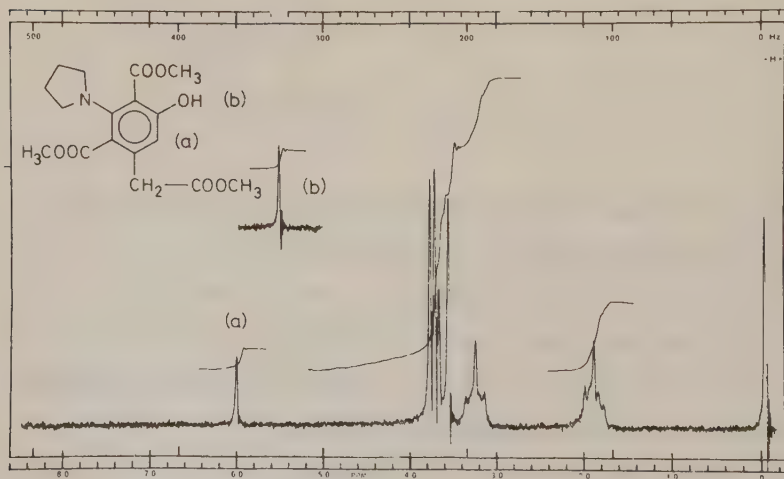


Abb. 23a : NMR-Spektrum (CCl_4) von **77**

Demgegenüber erscheint das OH-Signal des Anhydrids 80 bei 5,23 ppm (Abb. 23b), was nur bedeuten kann, daß hier keine derartigen Brücken vorliegen.

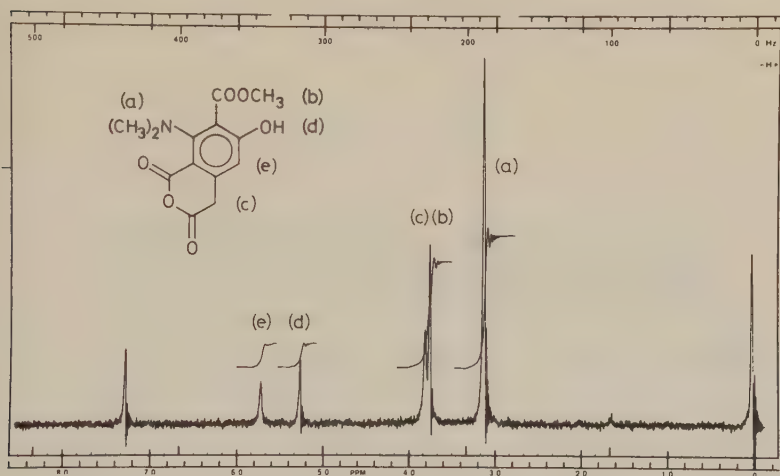
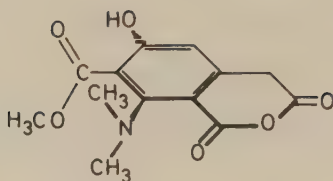


Abb. 23b : NMR-Spektrum (CDCl₃) von 80

Damit übereinstimmend fehlt in seinem IR-Spektrum die Bande einer chelatisierten Ester-carbonylschwingung.

Dieser Unterschied dürfte sterische Gründe haben. Die Nachbarschaft zur starren Carbonylgruppe des Säureanhydrids zwingt die Dimethylaminogruppe zum Ausweichen. Dies wiederum behindert die Estergruppe, die sich deshalb aus der Ringebene herausdrehen muß. Damit ist eine für die Ausbildung einer H-Brücke ungeeignete Position gegeben.

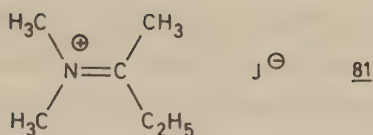


80

4.4. Reaktionen von (2-Äthoxycarbonyl-1-methyl-propyliden)-dimethylammoniumsalzen

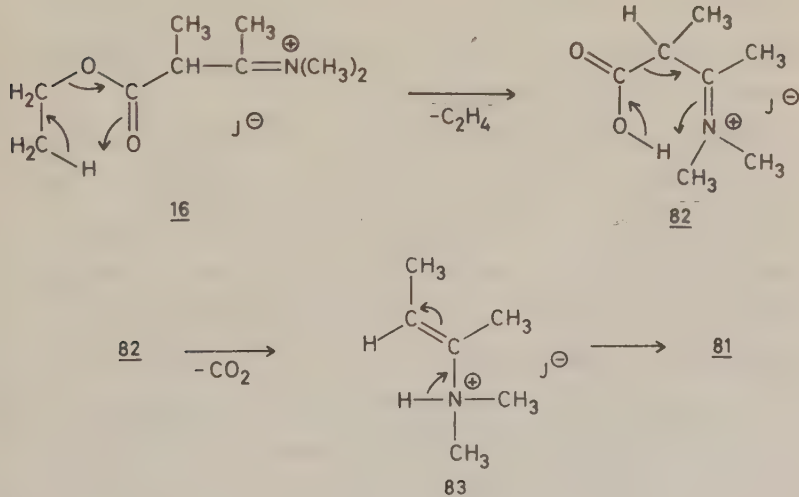
Durch Alkylierung von 3-Dimethylamino-crotonsäure-äthylester hatte ich bereits in Abschnitt 2.1.2. das Iminiumjodid 16 erhalten. Ich versuchte nun, auch diese Verbindung zu intermolekularer Kondensation zu veranlassen und hoffte, da Aromatisierung ausgeschlossen war, auf diesem Wege ein Reaktionszwischenprodukt isolieren zu können.

Beim trockenen Erhitzen auf 130°C unter Stickstoff erwies sich das Salz als ähnlich stabil wie verwandte Tetrafluoroborate (geringe Basizität des Jodid-Anions $\text{pK}_{\text{HJ}} = -9$). Bei 145°C schließlich kam es zu einer lebhaften Gasentwicklung. Aus der erstarrten Schmelze konnte ich in guter Ausbeute das N,N-Dimethyl-(1-methyl-propyliden)-ammoniumjodid 81 isolieren.



Das gleiche Salz ist von Reiber und Stewart ⁶⁹⁾ bereits auf anderem Wege dargestellt worden.

Einen möglichen Reaktionsweg für die Zersetzung des Salzes 16 gibt Schema 13. Demnach besteht der erste Schritt in einer Esterpyrolyse, die zu einem einer β -Ketosäure analogen Zwischenprodukt 82 führt. Ähnlich einer Ketonspaltung decarboxyliert 82 zum Enammoniumsalz 83, das sich in das Endprodukt, das Iminiumsalz 81 umlagert.



Schema 13

Während der ganzen Reaktion war demnach trotz hoher Temperatur die $\text{CH}-\text{CH}_3$ -Gruppierung unverändert geblieben.

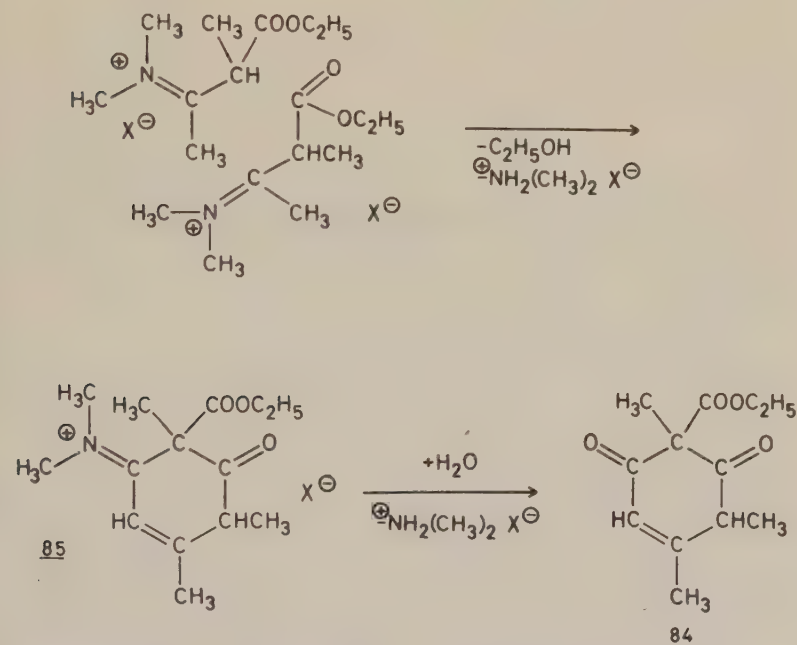
Anschließend prüfte ich, ob auch in diesem Fall ein basischeres Anion den Reaktionsverlauf beeinflussen konnte. Ich protonierte das aus 16 mit Triäthylamin erhaltene Enamingemisch 33a,b mit Chlorwasserstoff und erhielt das entsprechende Iminiumchlorid. Sein NMR-Spektrum erwies sich als identisch mit dem des Jodids. Ein Austausch des addierten Protons konnte nicht mehr beobachtet werden, stattdessen aber die Kopplung mit der C-2-Methylgruppe, die demnach eine Abspaltung des C-2-Protons erschwert.

Trockenes Erhitzen des Salzes führt bereits bei 120°C unter Abspaltung von Dimethylammoniumchlorid zu völliger Zersetzung in zahlreiche nicht näher identifizierte Verbindungen. Es lag nahe, auch hierfür wiederum ein diesmal erst bei höherer Temperatur wirksames Tautomerengleichgewicht verantwortlich zu machen.

Eindeutiger verlief die Reaktion bei Erhitzen des entsprechenden Trifluoroacetats. Nach drei Tagen bei 80°C erhielt ich nach Hydrolyse, Neutralisation und sorgfältiger Destillation der eingedampften ätherischen Phase in etwa 66 proz. Ausbeute ein zu farblosen Kristallen erstarrendes stickstofffreies Öl.

Die Auswertung von NMR- (Abb. 24), IR- und Massenspektren führte zur Struktur 84, demnach sollte es sich also um einen 2,6-Dioxo-1,4,5-trimethyl-3-cyclohexen-1-carbonsäure-äthylester handeln.

Formuliert man den Reaktionsverlauf analog zu dem des unsubstituierten Iminiumsalses 18 und berücksichtigt dabei, daß eine Aromatisierung nicht eintreten kann, so ergibt sich diese Struktur, wie Schema 14 zeigt, fast zwangsläufig.



Schema 14

$\text{X} = \text{CF}_3\text{COO}$

Endstufe der Cyclisierung ist demnach das Iminiumsals 85, durch Hydrolyse entsteht daraus 84.

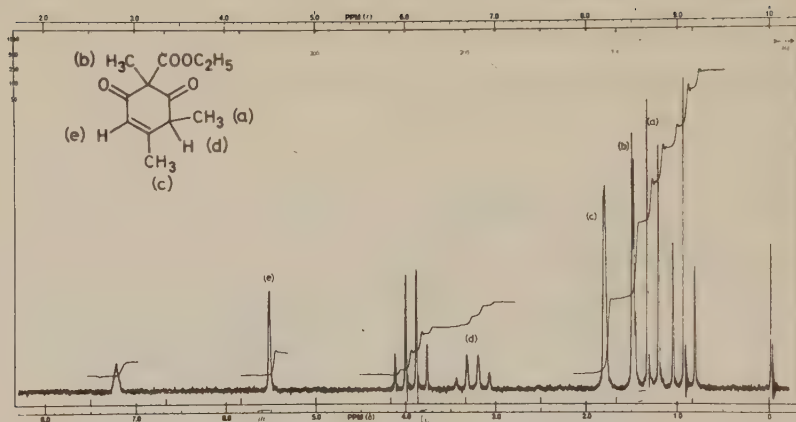


Abb. 24 : NMR-Spektrum (D6-Benzol) von 84

Ein "gated" entkoppeltes ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt die für 84 erwarteten Aufspaltungen bis hin zur durch Fernkoppelung hervorgerufenen Feinstruktur. Vier Signale quartär gebundener Kohlenstoffe findet man im Bereich von 149,6-171,2 ppm (3 Carbonyl- und ein sp^2 -Kohlenstoff). Das fünfte Signal liegt bei 119,6 ppm und dürfte dem C-1 zuzuordnen sein. Dieses bedeutet allerdings, daß hier eine für einen sp^3 -Kohlenstoff sehr ungewöhnliche Tieffeldverschiebung vorliegt. Da Vergleichsdaten ähnlich hoch substituierter Cyclohexene nicht vorlagen, muß die endgültige Klärung dieses Problems noch zurückgestellt werden.

Zusammenfassung:

Im ersten Teil der Arbeit (Kapitel 2) werden substituierte 3-Dialkylamino-acrylsäureester (Enaminoester) mit Alkylhalogeniden und wasserfreien Säuren umgesetzt. Alkylierung erfolgt bevorzugt am α -Kohlenstoff, je nach Reaktionsbedingung und Alkylierungsmittel kann auch N-Alkylierung beobachtet werden. Die Reaktion mit Säuren führt bei Raumtemperatur grundsätzlich zu C-Protonierung.

Die auf diesem Wege dargestellten, β -Ketoestern analogen Iminiumsalze sind sehr hydrolyseempfindliche, zum Teil nicht kristallin anfallende Substanzen. Ihre chemischen und spektroskopischen Eigenschaften werden beschrieben. Besonders Chloride und Trifluoroacetate zeichnen sich durch relativ große Instabilität aus.

In Kapitel 3 werden diese Iminiumsalze mit Grignard-Reagenzien und CH-aciden Verbindungen (Acetophenon, Dimedon) zu β -Dialkylaminoestern bzw. deren Folgeprodukten umgesetzt. Besonders Dimedon gegenüber zeigen die Salze ein sehr unterschiedliches Reaktionsverhalten.

Mit der Selbstkondensation des Hydrochlorids des 3-Dimethylamino-crotonsäureesters befaßt sich das letzte Kapitel. Die Struktur des dabei entstehenden Aromaten wird überprüft und das Vorliegen eines 6-Aminosalicylsäurederivats bestätigt. Eine genauere Untersuchung des Reaktionsablaufs weist daraufhin, daß Protonenaustauschvorgänge in der Iminiumsalzlösung für die Kondensation verantwortlich zu machen sind. In Abhängigkeit von der Basizität des Anions dürften

mit der Keto-Enol-Tautomerie von β -Ketoestern vergleichbare Protonenübertragungsreaktionen zwischen C- und N-protonierten Strukturen stattfinden. Für den Primärschritt der Cyclisierung wird ein E1cB-Mechanismus vorgeschlagen.

Analoge Reaktionen werden auch bei höher substituierten Iminiumsalzen beobachtet, je nach Substitution kommt es zur Bildung eines aromatischen Systems oder eines cyclischen Iminiumsalzes.

Am Beispiel des (2-Äthoxycarbonyl-2-methyl-propyliden)-dimethylammoniumjodids wird gezeigt, daß stabile Iminiumsalze der genannten Struktur ein der Pyrolyse und Ketonspaltung von β -Ketoestern ähnliches Reaktionsverhalten aufweisen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen:

Wegen der großen Hydrolyseempfindlichkeit der dargestellten Salze mußten alle Arbeiten mit sorgfältig getrockneten Geräten und Lösungsmitteln sowie unter trockenem Stickstoff durchgeführt werden. Bei Arbeiten im Wasserstrahlvakuum wurden Trockentürme vor die Pumpe geschaltet.

Für fraktionierte Destillationen, insbesondere der Enamine, wurde die Spaltrohrkolonne HMS 300 der Fa. Fischer benutzt.

Die Ermittlung von Schmelzpunkten erfolgte mit dem Linströmgerät, alle Temperaturen sind unkorrigiert.

IR-Spektren wurden mit dem Spektrophotometer 275 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen, charakteristische Banden sind in der Einheit cm^{-1} angegeben. Ihre Intensität wird durch die Abkürzungen s (strong), m (middle) und w (weak) wiedergegeben. Für die Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren standen die Geräte T-60 und A-60-A, für ^{13}C -NMR-Spektren das CFT-20 der Fa. Varian zur Verfügung. Die Meßtemperatur betrug jeweils 40°C . Die Lage der Signale wird in ppm-Werten ausgedrückt (TMS als innerer Standard).

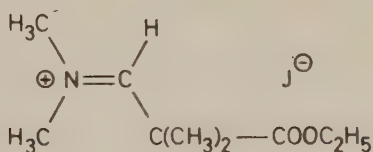
Folgende Abkürzungen werden verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, bs = breites Signal.

Massenspektren wurden mit dem Gerät MAT 111 der Fa. Varian aufgenommen, Elementaranalysen wurden mit dem

CHN-Autoanalyser der Fa. Hewlett-Packard bzw. mit dem CH-Gerät nach Dr. F. Salzer, CWH, der Fa. Labormatic/Wösthoff erhalten.

Die Bestimmung der hygroskopischen Salze erfolgte durch Titration nach Volhard (Chlorid, Jodid) bzw. gravimetrisch nach der Methode von Lange ⁷⁰⁾ (BF_4^-).

(2-Äthoxycarbonyl-2-methyl-propylen)-dimethylammonium-
jodid 11



15,7 g (0,1 Mol) 3-Dimethylamino-methacrylsäure-äthylester ⁹ ¹²⁾ und 28,4 g (0,2 Mol) Methyljodid werden vier Tage bei 90° C im Bombenrohr erhitzt. Nach Öffnen wird überschüssiges Methyljodid im Wasserstrahlvakuum entfernt. Die zurückbleibende, dunkelbraune Masse wird aus wenig Methylenchlorid umkristallisiert.

Hellgelbe Kristalle, die an der Luft sofort zerfließen, leicht löslich in Acetonitril und Methylenchlorid. Zersetzung in Wasser und DMSO.

Ausbeute: 27,8 g (90 % d.Th.)

Schmp.: nicht bestimmbar

Analyse: (C₉H₁₈JNO₂) MG: 298,9

Jodidbestimmung nach Volhard:

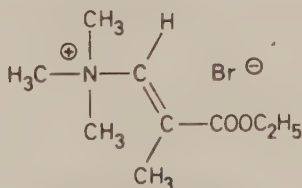
Einwaage: 119,5 mg Substanz = 49,9 mg J

Ber.: 42,40 % J

Gef.: 41,70 % J

¹H-NMR (CD₃CN): 1,30 (t, Ester-CH₃); 1,72 (s, C(CH₃)₂);
3,53 (d, N-CH₃); 3,93 (d, N-CH₃);
4,30 (q, Ester-CH₃); 9,10 (m, N=C-H)

(2-Äthoxycarbonyl-1-propenyl)-trimethylammoniumbromid 14



7,85 g (0,05 Mol) 3-Dimethylamino-methacrylsäure-äthylester 9 ¹²⁾ werden mit 9,5 g (0,1 Mol) Methylbromid bei -60° C in eine Glasampulle eingeschmolzen. Innerhalb von drei Wochen bei Raumtemperatur bildet sich eine farblose, kristalline Masse. Nach Öffnen wird überschüssiges CH₃Br abgezogen. Das gleichzeitig gebildete, dem Produkt 11 analoge Iminiumsalz wird aus dem Rückstand durch Extraktion mit Acetonitril entfernt. Die zurückbleibenden Kristalle

der Verbindung 14 werden aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose Nadeln, schwer löslich in Chloroform, leicht in Methanol, Äthanol.

Ausbeute: 3,4 g (27 % d.Th.)

Schmp.: sublim. b. 190° C

Analyse: (C₉H₁₈NO₂Br) MG: 252,16

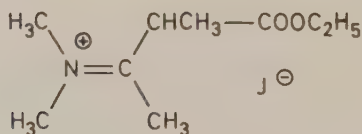
Ber.: 42,87 % C 7,19 % H 5,55 % N

Gef.: 42,58 % C 7,18 % H 5,93 % N

¹H-NMR (CD₃OD): 1,35 (t, Ester-CH₃); 2,27 (d, =C-CH₃);
3,58 (s, N(CH₃)₃); 4,30 (q, Ester-CH₂);
7,25 (m, =C-H)

IR (KBr): 1710 (s, Ester-CO); 1665 (w, C=C)

(2-Äthoxycarbonyl-1-methyl-propyliden)-dimethylammonium-
jodid 16



15,7 g (0,1 Mol) 3-Dimethylamino-crotonsäure-äthyl-ester 15 ²¹⁾ und 21,3 g (0,15 Mol) Methyljodid werden 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Methyljodid wird abdestilliert und die zurückbleibende kristalline Masse aus wenig Methylenchlorid umkristallisiert.

Schwach gelb gefärbte Kristalle, an der Luft nach kurzer Zeit zerfließend, leicht löslich in Acetonitril und Methylenchlorid, löslich in Chloroform. Zersetzung in Wasser und DMSO.

Ausbeute: 28,6 g (96 % d.Th.)

Schmp.: nicht bestimmbar

Analyse: ($C_9H_{18}JNO_2$) MG: 298,9

Jodidbestimmung nach Volhard:

Einwaage: 216,3 mg Substanz = 90,63 mg J

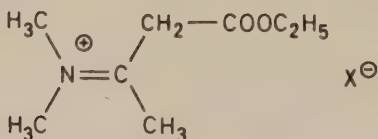
Ber.: 42,40 % J

Gef.: 41,90 % J

1H -NMR (CD_3CN): 1,25 (t, Ester- CH_3); 1,50 (d, CH_3 (C-2));
2,50 (s, CH_3 (C-1)); 3,75 (m, $N(CH_3)_2$);
4,20 (q, Ester- CH_2); 4,40 (q, C-2-H)

^{13}C -NMR (CD_3CN): 14,0 (Ester- CH_3); 14,0 (CH_3 (C-2));
22,4 (CH_3 (C-1)); 47,0 (C-2); 47,9 u.
48,6 ($=N(CH_3)_2$); 63,7 (Ester- CH_2);
168,6 (Ester-CO); 188,1 (C-1)

(2-Äthoxycarbonyl-1-methyl-äthyliden)-dimethylammoniumsalze



a) Iminiumchlorid 18 (X = Cl)

In eine Lösung von 15,7 g (0,1 Mol) sorgfältig destilliertem 3-Dimethylamino-crotonsäure-äthylester 15 ²¹⁾ in 200 ml Äther wird unter Rühren bei Raumtemperatur ein kräftiger Strom trockener Chlorwasserstoff geleitet. Ist die Niederschlagsbildung beendet, wird der Äther mit einer Tauchfritte abgesaugt, das Produkt mehrfach mit Äther gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Farbloses, leichtes Pulver, das an der Luft augenblicklich zerfließt. Das Salz ist leicht löslich in Methylenchlorid, Acetonitril und Chloroform, nach kurzer Zeit beginnt Zersetzung der Lösung unter Gelbfärbung.

Ausbeute: 16,4 g (85 % d.Th.)

Analyse: (C₈H₁₆ClNO₂) MG: 193,45

Chloridbestimmung nach Volhard:

Einwaage: 244,8 mg Substanz = 44,6 mg Cl

Ber.: 18,33 % Cl Gef.: 18,20 % Cl

¹H-NMR (CD₃CN): 1,27 (t, Ester-CH₃); 2,67 (m, CH₃ (C-1));
3,70 (m, N(CH₃)₂); 4,20 (q, Ester-CH₂);
4,83 (bs, CH₂)

^{13}C -NMR (CD_3CN): 14,0 (Ester- CH_3); 25,3 (CH_3 (C-1));
 46,5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 63,1 (Ester- CH_2);
 166,5 (Ester-CO); 184,0 (C-1)
 IR (Nujol): 1720 (s, Ester-CO); 1680 (s, $\text{C}=\text{N}$)
 IR (CHCl_3): 3300 (m, O-H-N), 2450 (s, $\text{R}_3\text{N-H}$),
 1730 (s, Ester-CO), 1679 (s, $\text{C}=\text{N}$),
 1575 (w, $\text{C}=\text{C}$)

b) Iminiumtetrafluoroborat 19 ($\text{X} = \text{BF}_4$)

15,7 g (0,1 Mol) 3-Dimethylamino-crotonsäure-äthyl-
 ester 15 ²¹⁾ werden in Äther gelöst und unter Rühren bei
 Raumtemperatur mit 14 ml (0,1 Mol) einer 54proz. "Lösung"
 von HBF_4 in Äther tropfenweise versetzt. Das sich abschei-
 dende schwere gelbliche Öl wird mehrfach mit Äther ge-
 waschen und im Hochvakuum mindestens fünf Stunden ge-
 trocknet.

Nach längerer Zeit (bei Animpfen augenblicklich) er-
 starrt das Öl zu einer festen Masse, die aus wenig Methy-
 lenchlorid umkristallisiert werden kann.

Farblose, an der Luft allmählich feucht werdende Kri-
 stalle, löslich in Acetonitril, Methylenchlorid, Chloro-
 form. Mit Wasser und DMSO erfolgt Zersetzung.

Ausbeute: 23,9 g (98 % d.Th.)

Analyse: ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{BF}_4\text{NO}_2$) MG: 244,8

BF₄-Bestimmung nach Lange:

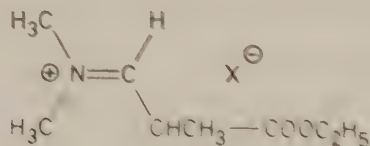
Einwaage: 610,9 mg Substanz = 216,7 mg BF₄

Ber.: 35,46 % BF₄ Gef.: 35,12 % BF₄

¹H-NMR (CD₃CN): 1,27 (t, Ester-CH₃); 2,54 (s, CH₃ (C-1));
3,6 (s, N(CH₃)₂); 3,9 (s, CH₂);
4,2 (q, Ester-CH₂)

¹³C-NMR (CD₃CN): 14,0 (Ester-CH₃); 24,6 (CH₃ (C-1));
43,4 (C-2); 46,0 (N(CH₃)₂);
63,5 (Ester-CH₂); 165,8 (Ester-CO);
184,9 (C-1)

(2-Athoxycarbonyl-propylden)-dimethylammoniumsalz



a) Iminiumtetrafluoroborat 22 (X = BF₄)

Die Herstellung erfolgt der Vorschrift für 19 entsprechend aus 5-Dimethylamino-methacrylsäure-äthylester 9 ¹²⁾.

Gelbliches Öl, gut löslich in Acetonitril und Methylenchlorid, weniger gut in Chloroform.

Ausbeute: 24,1 g (99 % d.Th.)

Analyse: ($C_8H_{16}BF_4NO_2$) MG: 244,8

BF_4 -Bestimmung nach Lange:

Einwaage: 663,4 mg Substanz = 232,4 mg BF_4

Ber.: 35,46 % BF_4 Gef.: 35,04 % BF_4

1H -NMR (CD_3CN): 1,28 (t, Ester- CH_3); 1,5 (d, CH_3 (C-2)); 3,63 u.
3,77 (2s, $N(CH_3)_2$); 4,04 (m, C-2-H);
4,25 (q, Ester- CH_2); 8,4 (m, $N=C-H$)
IR (Film): 3240 (w, R_2NH ?); 1740 (s, Ester-CO);
1705 (s, C=N)

b) Iminiumchlorid 21 (X = Cl)

In eine Lösung von 15,7 g (0,1 Mol) 3-Dimethylamino-methacrylsäure-äthylester 9¹²⁾ in Äther wird bei Raumtemperatur trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, bis das abgeschiedene, klare Öl keine Volumenzunahme mehr erkennen läßt. Das Öl wird mehrfach mit Äther gewaschen und etwa zehn Stunden im Feinvakuum von Äther und überschüssiger Säure befreit.

Schwach gelblichgrüne, ölige Flüssigkeit, sehr hydrolyseempfindlich, Löslichkeit wie 20.

Ausbeute: 18,9 g (97 % d.Th.)

Analyse: ($C_8H_{16}ClNO_2$) MG: 193,45

Chloridbestimmung nach Volhard:

Einwaage: 174,0 mg Substanz = 32,8 mg Cl

Ber.: 18,33 % Cl Gef.: 18,85 % Cl

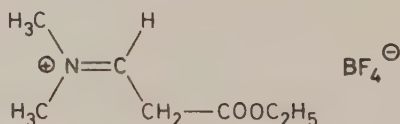
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 1,30 (t, Ester- CH_3); 1,52 (s, $\text{CH}_3(\text{C}-2)$);
 3,75 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4,00 (bs, C-2-H);
 4,2 (q, Ester- CH_2); 8,8 (s, $\text{N}=\text{C}-\text{H}$)
 IR (CHCl_3): 2800 - 2000 (m, $\text{R}_3\text{N}-\text{H}$); 1725 (s, Ester-CO);
 1995 (m, $\text{C}=\text{N}$)

c) Enammoniumchlorid 22

Eine ätherische Lösung von 3-Dimethylamino-methacrylsäure-äthylester 9¹²⁾ wird auf -15°C abgekühlt und langsam Chlorwasserstoff so eingeleitet, daß der gebildete, farblose Niederschlag nicht ölig wird. Die ätherische Phase wird abgesaugt, der Niederschlag zweimal mit gekühltem Äther gewaschen und im Feinvakuum getrocknet.

Farbloses, bei Lagerung zunehmend ölig werdendes Pulver, äußerst hydrolyseempfindlich.

(2-Äthoxycarbonyl-äthyliden)-dimethylammoniumtetrafluoroborat 26



In einem Dreihalskolben werden 14 ml einer 54proz. "Lösung" von HBF_4 in Äther (0,1 Mol) mit absolutem Äther

überschichtet (Phasen nicht mischbar). Unter lebhaftem Rühren wird dann langsam eine Lösung von 15,0 g (0,105 Mol) 3-Dimethylamino-acrylsäure-äthylester 23¹²⁾ in 200 ml Äther zugetropft. Nach weiteren fünf Stunden Rühren wird die ölige Phase mehrfach mit Äther gewaschen und im Feinvakuum fünf Stunden unter Rühren von flüchtigen Bestandteilen befreit.

Farbloses Öl, sehr hydrolyseempfindlich, leicht löslich in Acetonitril und Methylenchlorid, in Lösung langsame Zersetzung unter Gelbfärbung.

Ausbeute: 22,6 g (98 % d.Th.)

Analyse: ($C_7H_{14}BF_4NO_2$) MG: 230,8

BF_4 -Bestimmung nach Lange:

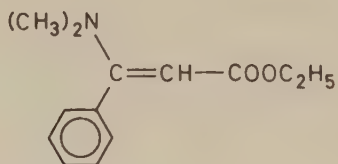
Einwaage: 518,3 mg Substanz = 193,8 mg BF_4

Ber.: 37,61 % BF_4 Gef.: 37,40 % BF_4

1H -NMR (CD_3CN): 1,28 (t, Ester- CH_3); 3,50 u. 3,73 (2s, $N(CH_3)_2$); 3,75 (d, CH_2); 4,22 (q, Ester- CH_2); 8,45 (m, $N=C-H$)

^{13}C -NMR (CD_3CN): 14,0 (Ester- CH_3); 37,3 (C-2); 43,2 u. 51,2 (2t, $N(CH_3)_2$, $J_{C-N} = 4,5$ Hz); 62,9 (Ester- CH_2); 166,8 (Ester-CO); 176,7 (t, $C=N$, $J_{C=N} = 13,0$ Hz)

3-Dimethylamino-3-phenyl-2-propensäure-äthylester 28



Die Darstellung erfolgt nach ⁴²⁾. 17,4 g (0,1 Mol) Phenylpropionsäure-äthylester und 6,75 g (0,15 Mol) Dimethylamin werden im Bombenrohr 12 Stunden auf 100° C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird im Feinvakuum fraktioniert destilliert.

Gelbliche Flüssigkeit, löslich in Tetrachlorkohlenstoff, Äthanol, Chloroform, Äther.

Ausbeute: 18,2 g (83 % d.Th.)

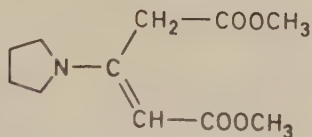
Kp._{0,15}: 91° C

Analyse: (C₁₃H₁₇NO₂) MG: 219,16

Vergl. Elementaranalyse des HBF₄-Salzes 38 (S.104)

¹H-NMR (CCl₄): 1,00 (t, Ester-CH₃); 2,70 (s, N(CH₃)₂);
3,77 (q, Ester-CH₂); 4,67 (s, C=CH);
7,30 (m, 5 aromat. H)

3-(1-Pyrrolidino)-2-pentendisäure-dimethylester 29



17,4 g (0,1 Mol) Acetondicarbonsäure-dimethylester werden mit 200 ml Toluol und 10,6 g (0,15 Mol) Pyrrolidin versetzt. Die Mischung wird unter Zusatz einer geringen Menge p-Toluolsulfonsäure sechs Stunden am Wasserabscheider gekocht. Die erkaltete Lösung wird mit wenig Wasser geschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Toluol am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wird mehrfach aus Äther umkristallisiert.

Farblose Kristalle ⁴³⁾, leicht löslich in Äthanol, Tetra-chlorkohlenstoff, Chloroform.

Ausbeute: 19,9 g (88 % d.Th.)

Schmp.: 66° C

Analyse: (C₁₁H₁₇NO₄) MG: 227,26

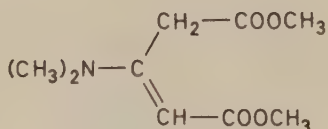
Ber.: 58,14 % C 7,54 % H 6,16 % N

Gef.: 58,18 % C 7,69 % H 6,08 % N

¹H-NMR (CDCl₃): 1,95 (m, 4 Ring-H (C-3, C-4)); 3,33 (m, 4 Ring-H (C-2, C-5)); 3,63 (s, C-1-Ester-CH₃); 3,75 (s, C-5-Ester-CH₃); 4,18 (s, CH₂ (C-4)); 4,60 (s, C=CH)

IR (CHCl₃): 1737 (m, gesättigt. Ester-CO); 1673 (m, ungesättigt. Ester-CO); 1588 (s, konj. C=C)

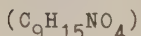
3-Dimethylamino-2-pentendisäure-dimethylester 30



17,4 g (0,1 Mol) Acetondicarbonsäure-dimethylester werden mit 200 ml Toluol vermischt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit Dimethylamin gesättigt und anschließend am Wasserabscheider gekocht, bis kein Wasser mehr übergeht. Dieses Verfahren wird mehrfach wiederholt. Nach Abdestillieren des Toluols am Rotavapor bleibt ein gelbes Öl zurück, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

Bei Destillation im Feinvakuum kam es zur Zersetzung.

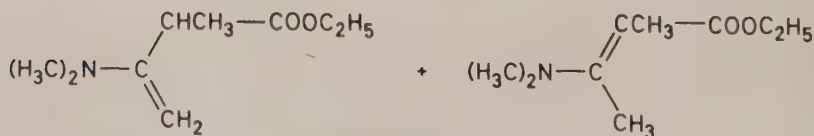
Ausbeute: 16,5 g Rohprodukt (etwa 80 % d.Th.)



MG: 201,14

3-Dimethylamino-2-methyl-3-butensäure-äthylester 33a

und 3-Dimethylamino-2-methyl-2-butensäure-äthylester 33b



29,9 g (0,1 Mol) Iminiumjodid 16 werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und unter starkem Rühren 11,1 g

(0,11 Mol) Triäthylamin zugetropft. Anschließend wird noch eine halbe Stunde weitergerührt und die erkaltete Mischung mit 300 ml Äther versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und die ätherische Lösung am Rotavapor eingeengt. Bei sorgfältiger Fraktionierung des erhaltenen Öls erhält man ein Isomerengemisch mit konstantem Verhältnis (a : b ungefähr gleich 2 : 1, abgeschätzt aus dem NMR-Spektrum (vergl. S. 30)).

Ausbeute: 12,7 g (74 % d.Th.)

Kp.₁₀: 83° C

Analyse: (C₉H₁₇NO₂) MG: 171,24

Ber.: 63,13 % C 10,01 % H

Gef.: 63,12 % C 10,14 % H

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Tetrafluoroborate 38 und 40

Die Salze werden entsprechend der für 19 geltenden Vorschrift aus jeweils 0,1 Mol Enamin gewonnen.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chloride 35 und 41

Die Salze werden entsprechend der für 18 geltenden Vorschrift aus jeweils 0,1 Mol Enamin gewonnen.

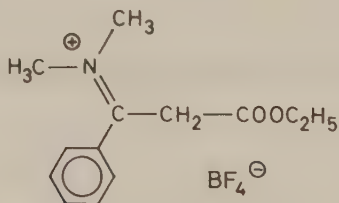
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Trifluoro-
acetate 34, 37 und 39

0,1 Mol Enamin wird unter Rühren und Eiskühlung mit 11,4 g (0,1 Mol) Trifluoressigsäure p.A. tropfenweise versetzt.

Alle so erhaltenen Salze sind löslich in Acetonitril, Chloroform und Methylenchlorid.

NMR-Daten: vergleiche auch Tab. 1a und 1b (S. 32, 33)

(2-Äthoxycarbonyl-1-phenyl-äthyliden)-dimethylammonium-
tetrafluoroborat 38



Das Salz wird hergestellt aus dem β -Dimethylamino-zimtsäure-äthylester 28.

Farblose, an der Luft längere Zeit stabile Kristalle aus wenig Methylenchlorid. Löslich in Acetonitril und Chloroform.

Ausbeute: 28,2 g (92 % d.Th.)

Schmp.: 111° C

Analyse: (C₁₃H₁₈BF₄NO₂) MG: 307,10

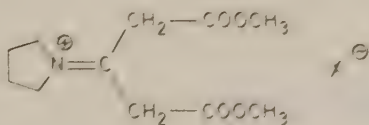
Ber.: 50,85 % C 5,91 % H 4,56 % N
 Gef.: 50,88 % C 6,02 % H 4,54 % N

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,2 (t, Ester- CH_3); 3,66 u. 3,90
 (2e, N(CH_3) $_2$); 4,2 (s, Ester- CH_2);
 4,26 (s, CH_2); 7,64 (s, 5 aromat. H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2CN): 14,1 (Ester- CH_3); 44,9 (C-2); 46,7 u.
 48,9 (N(CH_3) $_2$); 63,9 (Ester- CH_2);
 128,5, 130,7 u. 134,0 (5 aromat. C);
 134,0 (quart. aromat. C); 165,8 (Ester-CO);
 182,9 (C-1)

IR (Nujol): 1733 (s, Ester-CO); 1670 (s, C=N);
 1600 u. 1575 (m, Aromat)

[2-Methoxycarbonyl]-1'-[(methoxycarbonyl-methoxy)-äthyliden]-
pyrrolidiniumsalze



Ausgangsstoff ist der 3-(1-pyrrolidino)-2-pentendisäure-
 dimethylester 29.

a) Iminiumtetrafluoroborat 40 ($X = \text{BF}_4$)

Farblose, hygroskopische Kristalle aus wenig Methylenchlorid.

Ausbeute: 29,3 g (93 % d.Th.)

Analyse: ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BF}_4\text{NO}_4$) MG: 314,96

Schmp.: nicht bestimmbar

BF_4 -Bestimmung nach Lange:

Einwaage: 693,2 mg Substanz = 189,4 mg BF_4

Ber.: 27,56 % BF_4 Gef.: 27,32 % BF_4

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 2,16 (m, 4 Ring-H, (C-3, C-4));
3,74 (s, 6 Estermethyl-H); 3,98 (s,
4 Methylen-H); 4,08 (m, 4 Ring-H,
(C-2, C-5))

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): 25,0 (Ring-C-3, Ring-C-4); 43,1 (CH_2);
53,8 (Ester- CH_3); 57,4 (Ring-C-2,
Ring-C-5)); 166,2 (Ester-CO); 176,6 (C-1)

IR (Nujol): 1750 (s, Ester-CO); 1675 (m, C=N)

b) Iminiumchlorid 41 ($X = \text{Cl}$)

Farbloses, sehr hydrolyseempfindliches Pulver.

Ausbeute: 22,7 g (86 % d.Th.)

Analyse: ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$) MG: 263,6

Schmp.: nicht bestimmbar

Chloridbestimmung nach Volhard:

Einwaage: 466,0 mg Substanz = 61,5 mg Cl

Ber.: 13,45 % Cl Gef.: 13,2 % Cl

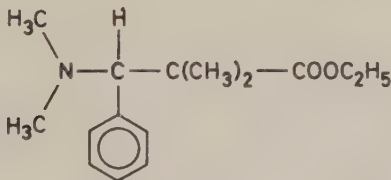
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 2,15 (m, 4 Ring-H, (C-3, C-4));
3,72 (s, 2 Ester- CH_3); 4,08 (m, 4 Ring-H,
(C-2, C-5)); 5,73 (bs, 2 CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): 25,1 (Ring-C-3, Ring-C-4); 45,0 (CH_2);
53,8 (Ester- CH_3); 57,2 (Ring-C-2,
Ring-C-5); 166,6 (Ester-CO); 175,2 (C-1)

IR (Nujol): 1740 (s, Ester-CO); 1672 (w, C=N)

IR (CHCl_3): 3300 (w, O-H-N); 2445 (w, R_2NH);
1738 (s, Ester-CO); 1670 (m, C=N);
1580 (m, C=C)

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionsäure-
äthylester 42



6,0 g (0,02 Mol) Iminiumsalz 11 werden in 50 ml Äther suspendiert und bei Raumtemperatur unter Rühren 0,03 Mol Phenylmagnesiumbromid in Äther langsam dazugetropft. Es entsteht eine hellgelbe, klare Lösung. Das Reaktions-

gemisch wird nach drei Stunden Rühren auf Eis gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen werden mehrfach mit verdünnter Salzsäure behandelt und die wäßrige Phase mit Natriumcarbonat alkalisiert. Die Base scheidet sich als gelbliches, spezifisch leichteres Öl ab und wird mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Ätherphase mit Natriumsulfat wird diese eingedampft und der Rückstand destilliert.

Farblose Flüssigkeit von wenig charakteristischem "Amingeruch", löslich in Chloroform, Äthanol, Äther, beständig bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 3,1 g (62 % d.Th.)

Kp.₂₅: 152° C

Analyse: (C₁₅H₂₃NO₂) MG: 249,36
siehe Perchlorat

¹H-NMR (CDCl₃): 0,80 (s, CH₃(C-2)); 1,25 (t, Ester-CH₃);
1,35 (s, CH₃(C-2)); 2,15 (s, N(CH₃)₂);
3,75 (s, C-3-H); 4,15 (q, Ester-CH₂);
7,33 (m, 5 aromat. H)

IR (Film): 2820 u. 2770 (m, NCH₃); 1726 (s, Ester-CO);
1600 (w, Aromat)

Perchlorat 43

Farblose Kristalle, aus Isopropanol.

Schmp.: 107° C

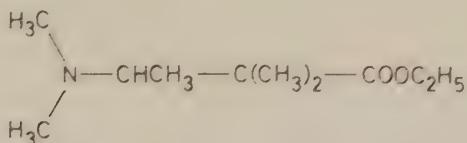
Analyse: (C₁₅H₂₄ClNO₆) MG: 349,81

Ber.: 51,50 % C 6,91 % H 4,00 % N
 Gef.: 51,19 % C 6,74 % H 3,92 % N

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): 1,05 u. 1,35 (2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,32 (t, Ester- CH_3); 2,97 (d, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4,3 (q, Ester- CH_2); 4,78 (d, C-3-H); 7,55 (m, 5 arom. H u. NH)

IR (KBr): 1730 (s, Ester- CO); 1590 (w, Aromat)

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-buttersäure-äthylester 44



Die Darstellung erfolgt analog zu Verbindung 42 unter Verwendung einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in Äther.

Farbloses Öl, löslich in Äther, Chloroform, Äthanol, beständig bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 1,5 g (42 % d.Th.)

Kp.₂₅: 155° C

Analyse: ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) MG: 187,0
 s. Perchlorat

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,95 (d, CH_3 (C-3)); 1,10 u. 1,20 (2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,25 (t, Ester- CH_3); 2,25 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,9 (q, C-3-H); 4,15 (q, Ester- CH_2)

Perchlorat

Farblose Kristalle, aus Isopropanol.

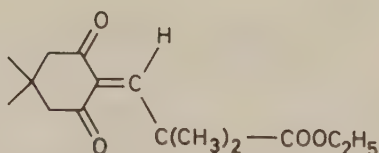
Schmp.: 113° C

Analyse: (C₁₀H₂₂ClNO₆) MG: 287,45

Ber.: 41,80 % C 7,65 % H 4,88 % N

Gef.: 41,61 % C 7,84 % H 4,95 % N

3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-cyclohexan-1-yliden)-2,2-dimethyl-propionsäure-äthylester 47



12,0 g (0,04 Mol) Iminiumsalz 11 werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 7 g Dimedon (0,05 Mol) versetzt. Die Mischung wird 10 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, dabei entsteht ein farbloser Niederschlag von Dimethylammoniumjodid. Nicht umgesetztes Dimedon kristallisiert bei Erkalten des Reaktionsgemisches bzw. dessen Einengen aus.

Zurück bleibt schließlich eine braune, zähflüssige Masse, die im Feinvakuum fraktioniert destilliert wird. Bei ca. 100° C (0,15 Torr) geht eine gelbliche Flüssigkeit über, die noch mehrfach fraktioniert werden muß.

Schwach gelbliche, bei Raumtemperatur sehr viskose Flüssigkeit, löslich in CCl_4 , Chloroform, Äthanol.

Ausbeute: 8,1 g (76 % d.Th.)

Kp._{0,25}: 102° C

Analyse: ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$) MG: 266,34

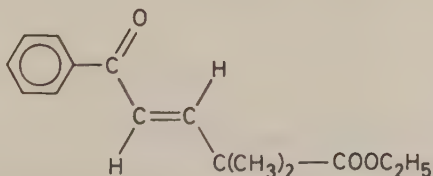
Ber.: 67,64 % C 8,32 % H

Gef.: 67,08 % C 8,32 % H

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1,13 (s, Ring- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,2 (t, Ester- CH_3);
1,42 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,48 (d, Ring- CH_2);
4,05 (q, Ester- CH_2); 7,0 (s, C-3-H)

IR (Film): 1740 (s, Ester-CO); 1720 u. 1680 (s, CO);
1600 (m, C=C konj.)

4-Benzoyl-2,2-dimethyl-3-butensäure-äthylester 48



12 g Iminiumsalz 11 werden mit 12 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Acetophenon gemischt und 10 Stunden unter Rühren auf 80° C erhitzt. Das dunkelbraun gefärbte Reaktionsprodukt wird ausgeäthert, die Ätherphase eingedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert.

Hellgelbe Flüssigkeit von aromatischem Geruch, löslich in CCl_4 , Chloroform und Äthanol.

Ausbeute: 5,9 g (60 % d.Th.)

Kp._{0,15}: 95° C

Analyse: (C₁₅H₁₈O₃) MG: 246,31

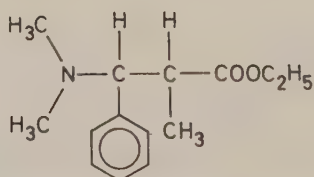
Ber.: 73,14 % C 7,36 % H

Gef.: 72,91 % C 7,64 % H

¹H-NMR (CCl₄): 1,23 (t, Ester-CH₃); 1,40 (s, C(CH₃)₂);
4,15 (q, Ester-CH₂); 6,80 (d, C-4-H);
7,17 (d, C-3-H); 7,3 - 8,1 (m, 5 aromat. H)

IR (Film): 1730 (s, Ester-CO), 1675 (s, CO konj.);
1660 (m), 1625 (s, C=C konj.);
1600, 1588 (m, Aromat)

erythro-3-Dimethylamino-2-methyl-3-phenyl-propionsäure-
äthylester 49



12 g (0,05 Mol) Iminiumtetrafluorborat 20 werden mit 0,07 Mol Phenylmagnesiumbromid in Äther bei -10° C umgesetzt. Nach etwa sechs Stunden läßt man das Gemisch Raumtemperatur erreichen und arbeitet es auf wie bei 42 geschildert.

Farblose, leicht bewegliche, aromatisch riechende Flüssigkeit, löslich in Äther, Äthanol, Chloroform.

Ausbeute: 6,1 g (52 % d.Th.)

Kp._{0,15}: 82° C (Lit.⁵⁴): Kp.₅ ≈ 122° C)

Analyse: (C₁₄H₂₁NO₂) MG: 235,3

Ber.: 71,50 % C 8,95 % H 5,96 % N

Gef.: 71,67 % C 9,11 % H 5,94 % N

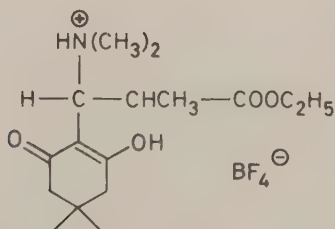
¹H-NMR (CCl₄)⁵⁴): 0,83 (t, Ester-CH₃); 1,28 (d, C-2-CH₃);
2,07 (s, N(CH₃)₂); 3,00 (m, C-2-H);
3,55 (d, C-3-H); 3,81 (q, Ester-CH₂);
7,17 (m, 5 aromat. H)

IR (Film): 2830, 2780 (m, NCH₃); 1730 (s, Ester-CO);
1605, 1585 (w, Aromat)

Perchlorat

Farblose Kristalle aus Isopropanol. Schmp.: 140° C

2-Äthoxycarbonyl-1-(3-hydroxy-5,5-dimethyl-1-oxo-2-cyclohexen-2-yl)-propyl-dimethylammoniumtetrafluoroborat 52



12 g (0,05 Mol) Iminiumtetrafluoroborat 20 werden mit 10 g (0,07 Mol) Dimedon in 100 ml Methylenchlorid umgesetzt. Der nach 24 Stunden Sieden gebildete Niederschlag wird heiß abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen.

Farblose, hygroskopische Oktaeder aus warmen Acetonitril. Bei etwa 60° C in Lösung beginnt Zersetzung, in Gegenwart von Wasser schon bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 12,0 g (72 % d.Th.)

Schmp.: 106° C

Analyse: (C₁₆H₂₈BF₄NO₄) MG: 385,2

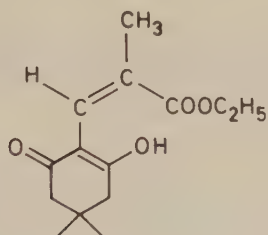
Ber.: 49,88 % C 7,32 % H 3,63 % N

Gef.: 49,77 % C 7,62 % H 3,76 % N

¹H-NMR (CD₃CN): 1,04 (d, C-2-CH₃); 1,05 (s, Ring-C(CH₃)₂);
1,25 (t, Ester-CH₃); 2,40 (s, 4 Ring-CH₂);
2,70 (d, N-CH₃); 3,1 (d, N-CH₃); 3,35
(m, C-2-H); 4,02 (m, Ester-CH₂);
4,4 (m, C-1-H); 8,2 (bs, OH u. NH)

IR (KBr): 3500, 3440 (m, OH); 2960 (s, R₃NH,
OH verbrückt); 1745 (s, Ester-CO),
1620 (s, C=C)

3-(3-Hydroxy-5,5-dimethyl-1-oxo-2-cyclohexen-2-yl)-
2-methyl-acrylsäure-äthylester 53



3,85 g (0,01 Mol) der Verbindung 52 werden in 20 ml Acetonitril unter Zusatz von 0,5 ml Wasser 30 Minuten am Rückflußkühler gekocht. Bei fraktionierter Kristallisation scheidet sich zunächst Dimethylammonium-tetrafluoroborat ab, danach das Eliminationsprodukt 53.

Bei langsamer Kristallisation farblose Tafeln aus wenig Acetonitril. Leicht löslich in Acetonitril und Methanol. Das nicht völlig reine Produkt verfärbt sich an der Luft braunrot.

Ausbeute: 2,5 g (97 % d.Th.)

Schmp.: 112° C

Analyse: (C₁₄H₂₀O₄) MG: 252,3

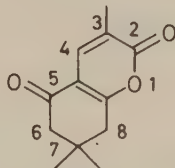
Ber.: 66,64 % C 7,98 % H

Gef.: 66,15 % C 8,11 % H

¹H-NMR (CD₃CN): 1,07 (s, Ring-C(CH₃)₂); 1,27 (t, Ester-CH₃);
 1,73 (d, CH₃ (C-2)); 2,36 (s, 4 Ring-CH₂);
 4,20 (q, Ester-CH₂); 7,15 (m u. bs,
 C-3-H u. OH)

IR (KBr): 2620 (m, OH verbrückt); 1708 (s, Ester-CO);
1570, 1560 (s, O=C-C=C)

3,7,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin-5-on 54



9,65 g (0,05 Mol) Iminiumchlorid 21 werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und 10 g (0,07 Mol) Dimedon zugesetzt. Die Mischung wird unter Rückfluß und Rühren 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Aus der klaren Lösung scheidet sich beim Erkalten und bei fraktionierter Kristallisation zunächst ein Gemisch von Dimethylammoniumchlorid und nicht umgesetzten Dimedon ab. Anschließend fällt 54 aus. Farblose Nadeln aus Propanol-(2), leicht löslich in Methylenchlorid, Methanol, Chloroform.

Ausbeute: 8,5 g (82 % d.Th.)

Schmp.: 110° C

Analyse: (C₁₂H₁₄O₃) MG: 206,24

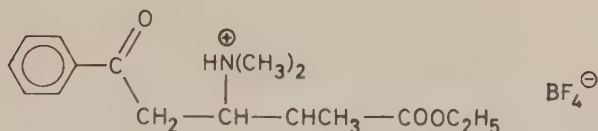
Ber.: 69,88 % C 6,84 % H

Gef.: 69,80 % C 6,61 % H

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,18 (s, 2 CH_3 (C-7)); 2,15 (s, CH_3 (C-3));
2,43 (s, CH_2 (C-6)); 2,75 (s, CH_2 (C-8));
7,66 (m, C-4-H)

IR (KBr): 1730 (s, Lacton-CO); 1665 (s, konj. CO);
1635, 1590 (s, konj. C=C)

[2-Äthoxycarbonyl-1-(benzoyl-methyl)-propyl]-dimethyl-
ammoniumtetrafluoroborat 56



12 g (0,05 Mol) Iminiumtetrafluoroborat 20 werden mit
12 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Acetophenon versetzt
und die Mischung 12 Stunden unter Rühren auf 80°C er-
hitzt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird mit Äther
ausgeschüttelt und die zurückbleibende Masse mit Chloroform
extrahiert. Der Extrakt wird einer fraktionierenden Kri-
stallisation unterworfen, wobei sich zunächst Dimethyl-
ammoniumsalz abscheidet. Eine bei vollständigem Ein-
engen erhaltene, zähe braune Flüssigkeit erstarrt all-
mählich. Die Masse wird auf einen Tonteller gestrichen
und der Rückstand zweimal aus Propanol-(2) umkristalli-
siert.

Farblose Nadeln, löslich in Chloroform, Acetophenon,
schwer löslich in Wasser.

Ausbeute: 8,2 g (45 % d.Th.)

Schmp.: 140° C

Analyse: (C₁₆H₂₄BF₄NO₃) MG: 365,18

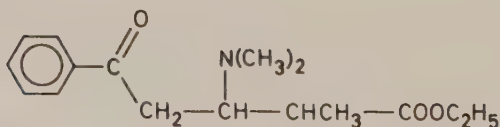
Ber.: 52,62 % C 6,62 % H 3,83 % N

Gef.: 52,58 % C 6,71 % H 3,78 % N

¹H-NMR (CD₃CN): 1,18 (d, CH₃ (C-2)); 1,25 (t, Ester-CH₃);
2,91 (s, N(CH₃)₂); 3,02 (m, C-2-H);
3,55 (dd, CH₂ (C-1)); 4,20 (q, Ester-CH₂);
4,35 (m, C-1-H); 7,0 - 8,4 (m u. bs
5 aromat. H u. NH)

IR (KBr): 3180 (m, R₃NH); 1720 (s, Ester-CO);
1690 (s, CO); 1600, 1583 (w, Aromat)

4-Benzoyl-3-dimethylamino-2-methyl-buttersäure-äthylester 57



Die Base wird gewonnen aus dem Salz 56 und einer äquivalen-
ten Menge wäßriger Natriumcarbonat-Lösung durch Ausschütteln
mit Äther.

Farblose Flüssigkeit, zersetzt sich bei Raumtemperatur rasch unter Braunfärbung und Dimethylamingeruch. Im Kühlschrank zwei Tage als ätherische Lösung haltbar.

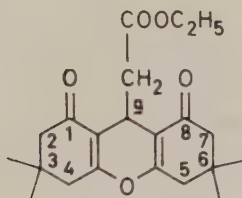
Analyse: ($C_{16}H_{23}NO_3$) MG: 277,37

Ber.: 69,28 % C 8,35 % H 5,04 % N

Gef.: 69,47 % C 8,31 % H 4,86 % N

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,07 (d, CH_3 (C-2)); 1,20 (t, Ester- CH_3);
2,21 (s, $N(CH_3)_2$); 2,72 (m, C-2-H);
3,00 (dd, CH_2 (C-4)); 3,62 (m, C-3-H);
4,12 (q, Ester- CH_2); 7,3 - 8,1 (m,
5 aromat. H)

(1,8-Dioxo-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-9-xanthenyl)-essigsäure-äthylester 58



23 g (0,1 Mol) Iminiumtetrafluoroborat 26 werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und in die erwärmte Lösung unter Rühren 14 g (0,1 Mol) Dimedon portionsweise hinzugegeben. Man erhitzt fünf Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Aus der zunächst klaren Lösung scheidet sich Dimethyl-

ammoniumtetrafluoroborat ab, bei Erkalten nicht umgesetztes Dimedon. Eine fraktionierende Kristallisation der filtrierten Lösung ergibt zunächst weiteres Dimedon, dann die Nadeln des Trimesinsäure-äthylesters. Das schließlich völlig eingeeengte Filtrat wird allmählich fest. Das Produkt 58 kann daraus durch Sublimation bei 140°C im Feinvakuum gewonnen werden.

Farblose Kristalle aus Propanol-(2), löslich in Chloroform, Äthanol, Methylenchlorid.

Ausbeute: 9,8 g (54 % d.Th., auf Dimedon bez.)

Schmp.: 121°C

Analyse: ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$) MG: 360,45

Ber.: 70,00 % C 7,78 % H

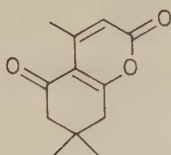
Gef.: 70,10 % C 7,80 % H

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,10 (s, 4 Ring- CH_3); 1,14 (t, Ester- CH_3);
2,28 u. 2,38 (2s, 4 Ring- CH_2); 2,70 (d,
 CH_2); 3,90 (t, C-9-H); 3,95 (q, Ester- CH_2)

IR (KBr): 1730 (s, Ester-CO); 1680, 1670, 1660,
1625 (s, $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$)

MS: $e/m = 360$ (M^+)

4,7,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin-5-on 63



Die Darstellung erfolgt analog zur Verbindung 54 aus dem Iminiumtetrafluoroborat 19.

Farblose Nadeln aus Propanol-(2).

Ausbeute: 7,2 g (69 % d.Th.)

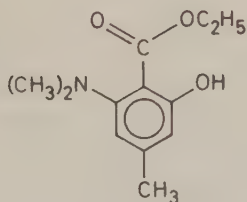
Schmp.: 111° C (Lit. ⁶¹): 112° C)

Analyse: (C₁₂H₁₄O₃) MG: 206,24

Ber.: 69,88 % C 6,84 % H

Gef.: 69,86 % C 6,74 % H

6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-äthylester 64



Methode A:

19,3 g (0,1 Mol) Iminiumsalz 18 werden trocken in einem Dreihalskolben unter Durchleiten von Stickstoff 15 Stunden

auf 55° C erhitzt. Die zunächst halbflüssige Masse wird gegen Ende der Reaktion fest. Das Reaktionsprodukt wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumcarbonat neutralisiert. Die Base wird mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung eingeeengt und das zurückbleibende Öl im Feinvakuum destilliert.

Ausbeute: 8,36 g (75 % d.Th.)

Methode B:

15,7 g (0,1 Mol) Dimethylamino-crotonsäure-äthylester 15 werden unter Kühlung mit 11,4 g (0,1 Mol) Trifluoressigsäure versetzt und die Mischung im verschlossenen Kolben eine Woche bei Raumtemperatur gerührt. Aufarbeitung wie oben.

Ausbeute: 10,04 g (90 % d.Th.)

Kp._{0,15}: 81° C

Analyse: (C₁₂H₁₇NO₃) MG: 223,27

Ber.: 64,55 % C 7,67 % H 6,27 % N

Gef.: 64,36 % C 7,82 % H 6,24 % N

¹H-NMR (CCl₄): 1,36 (t, Ester-CH₃); 2,20 (s, CH₃ (C-4));
2,74 (s, N(CH₃)₂); 4,35 (q, Ester-CH₂);
6,16 u. 6,22 (2m, 2 arom. H);

10,43 (bs, OH); Kopplungen vergl. S. 61,62

IR (Film): 3100 (w, OH verbrückt); 1645 (s, Ester-CO
chel.); 1612 u. 1567 (s, Aromat)

Hydrochlorid 72

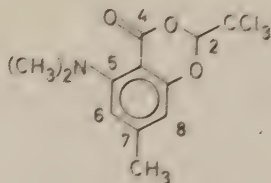
11,15 g (0,05 Mol), Ester 64 werden in 200 ml Äther gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet bis die Niederschlagsbildung beendet ist.

Farblose Kristalle aus Acetonitril.

Schmp.: 120 ° C (Zersetzung)

5-Dimethylamino-7-methyl-4-oxo-2-trichloromethyl-4H-

1,3-benzodioxin 67



1,95 g (0,01 Mol), pulverisierte 6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure 66 werden mit 2,2 g (0,013 Mol) Chloral versetzt. Zu der Mischung tropft man 1,43 g (0,012 Mol) Thionylchlorid und erhitzt nach Beendigung der Gasentwicklung 24 Stunden auf 90 ° C am Rückflußkühler. Das feste Reaktionsprodukt wird mehrere Stunden unter Rühren mit Äther extrahiert, bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen, getrocknet und in konzentrierter Salzsäure gelöst. Dann verdünnt man solange mit Wasser bis kein Niederschlag mehr

auftritt. Das wäßrige Filtrat wird mit Natriumcarbonat neutralisiert, der dabei auftretende Niederschlag abfiltriert, getrocknet und aus Propanol-(2) umkristallisiert.

Farblose Kristalle, löslich in Äthanol und Tetrachlorkohlenstoff.

Ausbeute: 0,43 g (13 % d.Th.)

Schmp.: 132° C

Analyse: (C₁₂H₁₂Cl₃NO₃) MG: 324,59

Ber.: 44,40 % C 3,73 % H 4,32 % N 32,77 % Cl

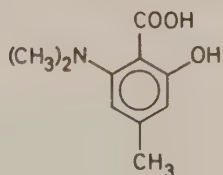
Gef.: 44,22 % C 3,77 % H 4,14 % N 32,64 % Cl

¹H-NMR (CCl₄): 2,31 (s, CH₃ (C-7)); 3,00 (s, N(CH₃)₂);
5,61 (s, C-2-H); 6,28 (s, 2 arom. H)

IR (KBr): 1727 (s, Lacton-CO); 1615 (s, Aromat)

MS: m/e = 324 (M⁺)

6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure 66



2,6 g (0,01 Mol) Ester-Hydrochlorid 72 werden im Ölbad zehn Minuten auf 160° C trocken erhitzt (bis zur beginnenden Violettfärbung). Das Produkt wird zunächst mit Tetrachlorkohlenstoff, dann mit Wasser, schließlich mit wenig Äthanol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert.

Farblose Kristalle, schwer löslich in den gängigen Lösungsmitteln.

Ausbeute: 1,74 g (89 % d.Th.)

Schmp.: 130° C (Zersetzung)

Analyse: (C₁₀H₁₃NO₃) MG: 195,22

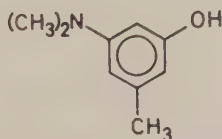
Ber.: 61,52 % C 6,71 % H 7,17 % N

Gef.: 61,51 % C 6,74 % H 7,11 % N

¹H-NMR (CD₃CN): 2,11 (s, OH ?); 2,34 (s, CH₃(C-4);
2,90 (d, N(CH₃)₂); 6,77 u. 6,91 (2s,
2 aromat. H); 13,79 (s, COOH ?)

IR (KBr): 1640 (s, CO); 1583 (s, Aromat)

3-Dimethylamino-5-methyl-phenol 73



5,2 g (0,02 Mol) Esterhydrochlorid 72 werden zehn Stunden bei 130° C trocken erhitzt. Das Produkt wird durch Kurzwegdestillation gereinigt (gelbliches Öl bei 110° C Badtemperatur, 0,15 Torr).

Farblose Kristalle aus Hexan, löslich in Äthanol, Tetrachlorkohlenstoff. Bei Lagerung zunehmend Rotviolettfärbung.

Ausbeute: 1,9 g (63 % d.Th.)

Schmp.: 64° C (Lit. 68): 62° C)

Analyse: (C₉H₁₃NO) MG: 151,21

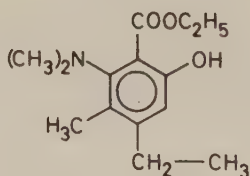
Ber.: 71,49 % C 8,67 % H 9,26 % N

Gef.: 71,49 % C 8,86 % H 9,38 % N

¹H-NMR (CDCl₃): 2,20 (s, CH₃ (C-5)); 2,80 (s, N(CH₃)₂);
6,09 (m, 3 arom. H); 6,4 (s, OH)

IR (KBr): 3290 (s, OH); 1620 u. 1585 (s, Aromat)

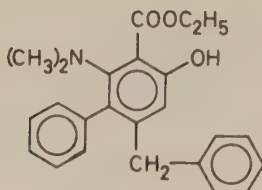
4-Äthyl-6-dimethylamino-2-hydroxy-5-methyl-benzoesäure-
äthylester 75



17,1 g (0,1 Mol) 3-Dimethylamino-2-pentensäure-äthylester 31 ¹²⁾ werden unter Rühren tropfenweise mit 11,4 g (0,1 Mol) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 12 Stunden bei 100° C schüttelt man das Reaktionsprodukt mit Wasser und Äther, neutralisiert mit Natriumcarbonat und schüttelt erneut. Die Ätherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende Öl versetzt man mit etwas Äthanol und bis zur stark sauren Reaktion mit 70proz. Perchlorsäure.

Über Nacht gebildete Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

6-Dimethylamino-2-hydroxy-5-phenyl-4-(phenyl-methyl)-
benzoesäure-äthylester 76



23,3 g (0,1 Mol) 3-Dimethylamino-4-phenyl-crotonsäure-äthylester 32 ⁴⁴⁾ werden unter Rühren tropfenweise mit 11,4 g (0,1 Mol) Trifluoressigsäure versetzt. Die Mischung wird drei Tage auf 110° C erhitzt und das Produkt zunächst wie bei 75 aufgearbeitet. Die eingedampfte ätherische Phase wird im Feinvakuum bei etwa 100° C (0,15 Torr) von flüchtigen Bestandteilen getrennt, der Rückstand mit wenig Äthanol aufgenommen und die Lösung im Kühlschrank aufbewahrt. Nach mehreren Tagen scheiden sich Kristalle ab.

Gelbliche Kristalle aus wenig Äthanol.

Ausbeute: 3,0 g (16 % d.Th.)

Schmp.: 90° C

Analyse: (C₂₄H₂₅NO₃) \ MG: 375,47

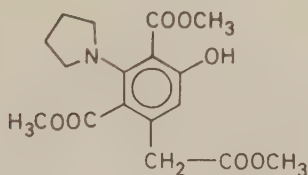
Ber.: 76,77 % C 6,71 % H 3,73 % N

Gef.: 76,39 % C 6,74 % H 3,60 % N

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1,39 (t, Ester- CH_3); 2,41 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$);
3,59 (s, CH_2 (C-4)); 4,36 (q, Ester- CH_2);
6,48 (s, C-3-H); 7,00 (m, 10 aromat. H);
9,02 (s, OH)

IR (KBr): 1650 (s, Ester-CO); 1590, 1563 (s, Aromat)

4-Hydroxy-1,3-dimethoxycarbonyl-2-pyrrolidino-6-
phenyl-essigsäuremethylester 77



22,7 g (0,1 Mol) β -Pyrrolidino-glutaconsäure-dimethylester 29 werden mit 11,4 g (0,1 Mol) Trifluoressigsäure versetzt. Die Mischung wird 12 Stunden auf 100°C erhitzt. Aus dem erkalteten Reaktionsprodukt scheidet sich die Verbindung 77 in fester Form ab (nicht als Salz!).

Farblose Kristalle aus wenig Äthanol.

Ausbeute: 8,36 g (78 % d.Th.)

Schmp.: 88°C

Analyse: ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_7$) MG: 351,36

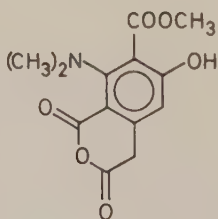
Ber.: 58,11 % C 6,02 % H 3,98 % N

Gef.: 58,11 % C 6,03 % H 3,95 % N

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1,92 (m, 2-Pyrrol.- CH_2 (C-3, C-4));
 3,28 (m, 2 Pyrrol.- CH_2 (C-2, C-5));
 3,60 (s, Essigsäureester- CH_3); 3,71 (s, CH_2);
 3,76 u. 3,81 (2s, 2 aromat. Ester- CH_3);
 6,04 (s, 1 aromat. H); 11,43 (s, OH)

IR (KBr): 1734 (s, Essigsäureester-CO); 1708 (s, aromat. Ester-CO); 1652 (s, aromat. Ester-CO chelat.)

1-Carboxy-2-dimethylamino-4-hydroxy-3-methoxycarbonyl-
6-phenyl-essigsäure-anhydrid 80



Etwa 10,0 g (0,05 Mol) Rohenamin 30 werden in 150 ml Äther gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet, bis die Niederschlagsbildung beendet ist. Das Salz wird abgetrennt, mit Äther gewaschen und an der Ölpumpe getrocknet. Anschließend wird es 18 Stunden trocken auf 80°C erhitzt. Das rotbraune Reaktionsprodukt schüttelt man mit Äther

und Wasser, der dabei gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Gelbliche Nadeln, löslich in Acetonitril und Chloroform.

Ausbeute: 2,5 g (etwa 38 % d.Th.)

Schmp.: 209° C

Analyse: (C₁₃H₁₃NO₆) MG: 279,25

Ber.: 55,91 % C 4,69 % H 5,01 % N

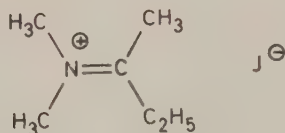
Gef.: 56,01 % C 4,64 % H 4,97 % N

¹H-NMR (CDCl₃): 3,11 (s, N(CH₃)₂); 3,73 (s, Ester-CH₃);
3,78 (s, CH₂); 5,23 (s, OH), 5,71 (s,
1 arom. H);

IR (KBr): 3445 (w, OH); überlagerte Banden von
Ester-CO u. Anhydrid-CO: 1738 (s, Schulter),
1720 (s), 1685 (m, Schulter); 1610, 1588,
1545 (s, Aromat)

MS: e/m = 279 (M⁺)

(1-Methyl-propyliden)-dimethylammoniumjodid 81



3,0 g (0,01 Mol Iminiumjodid 16 werden bei 145° C
trocken erhitzt bis die Gasentwicklung beendet ist

(etwa 12 Stunden). Das braune Produkt wäscht man mit Äther und kristallisiert den Rückstand aus Acetonitril um.

Farblose, hygroskopische Kristalle.

Ausbeute: 1,52 g (67 % d.Th.)

Schmp.: nicht bestimmbar (Lit. ⁶⁹): keine Angaben)

Analyse: (C₆H₁₄N) MG: 227,03

¹H-NMR (CD₃CN): 1,24 (t, CH₃ (C-3)); 2,48 (s, CH₃ (C-1));
2,73 (q, CH₂ (C-2)); 3,57 (s, N(CH₃)₂)

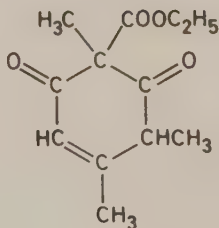
Analyse des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons des Hydrolyse-
produktes (Methyl-äthylketon):

(C₁₀H₁₂N₄O₄) MG: 252,23

Ber.: 47,62 % C 4,79 % H 22,21 % N

Gef.: 47,67 % C 4,58 % H 22,17 % N

2,6-Dioxo-1,4,5-trimethyl-3-cyclohexen-1-carbonsäure-
äthylester 84



8,6 g (0,05 Mol) des Enamingemisches 33a,b werden mit
5,7 g (0,05 Mol) Trifluoressigsäure versetzt. Die Mischung

wird drei Tage auf 90° C erhitzt, das braune Reaktionsprodukt mit Wasser und Äther geschüttelt, mit Natriumcarbonat neutralisiert und erneut geschüttelt. Der ätherische Auszug wird eingedampft und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert destilliert. Bei 134° C (1,1 Torr) geht ein gelbliches Öl über, das nach einigen Tagen im Kühlschrank fest wird.

Farblose Kristalle aus Petroläther.

Ausbeute: 3,7 g (66 % d.Th.)

Schmp.: 48° C

Analyse: (C₁₂H₁₆O₄) MG: 224,26

Ber.: 64,27 % C 7,19 % H

Gef.: 64,21 % C 7,22 % H

¹H-NMR (D6-Benzol): 0,96 (t, Ester-CH₃); 1,27 (d, CH₃ (C-5)); 1,51 (s, CH₃ (C-1)); 1,81 (s, CH₃ (C-4)); 3,27 (q, C-5-H); 3,97 (q, Ester-CH₂); 5,54 (s, C-3-H)

¹³C-NMR (CDCl₃): 12,2 (CH₃ (C-1)); 14,1 (Ester-CH₃); 15,1 (CH₃ (C-5)); 19,5 (CH₃ (C-4)); 43,9 (C-5); 61,4 (Ester-CH₂); 107,3 (C-3); 119,6 (quart. C, wahrsch. C-1); 149,6 , 158,0 , 163,5 , 171,2 (4 quart. C (Ester-CO, C-2, C-4, C-6))

IR (Film): Ester-CO: 1740 (s, Schulter), 1720 (s); 1660 (m, CO konj.); 1880 (m, C=C konj.)

MS: m/e = 224 (M⁺)

Literaturverzeichnis

- 1) H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnerts und O.E. Herboth,
Chem.Ber. 90, 2003 (1957)
- 2) H. Böhme, E. Mundlos und G. Keitzer, Chem.Ber. 91,
656 (1958)
- 3) Übersicht s. J. v. Paukstelis in A.G. Cook,
Enamines, 169, Marcel Dekker, New York and
London 1969
- 4) J.N. Collie, Liebigs Ann.Chem. 226, 316 (1863)
- 5) R. Robinson, J. Chem. Soc. 109, 1038 (1916)
G. Eglington und M.C. Whiting, J. Chem. Soc. 1953, 3052
- 6) J.N. Collie, Chem.Ber. 20, 445 (1887)
- 7) H.E.A. Kramer, Liebigs Ann.Chem. 696, 15 (1966)
- 8) W.M. Lauer und G.W. Lones, J. Amer. Chem. Soc. 59,
232 (1937)
- 9) B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc. 78, 2873 (1956)
- 10) N.J. Leonard und J. v. Paukstelis, J. Org. Chem. 28,
3021 (1963)
- 11) s. Zusammenfassungen von G.H. Alt, M.E. Kühne,
S.K. Malhotra in A.G. Cook, Enamines, Marcel Dekker,
New York and London 1969
- 12) J. Décombe, Ann.Chim. (Paris) 18, 112 (1932)
- 13) G. Opitz und H. Mildemberger, Liebigs Ann.Chem. 649,
26 (1961)
- 14) G. Stork, A. Brizzolara, H.K. Landesman, J. Szmuszkovicz
und R. Terrell, J.Amer.Chem.Soc. 85, 207 (1963)
- 15) G. Stork, R. Terrell und J. Szmuszkovicz,
J.Amer.Chem.Soc. 76, 2029 (1954)

- 16) G. Opitz, *Angew.Chem.* 73, 542 (1961)
- 17) T.J. Curphey und J.C. Hung, *J.C.S. Chem. Commun.* 1967, 510
- 18) N.J. Leonard und J.A. Adamcik, *J.Amer.Chem.Soc.* 81, 595 (1959)
- 19) G.H. Alt und A.J. Speziale, *J.Org.Chem.* 29, 794 (1964)
- 20) E.A. Mistrjukov, *Izvest. Akad. Nauk. SSSR Ser. Chim.* 1961, 1512
- 21) J. Décombe, *Ann.Chim. (Paris)* 18, 117 (1932)
- 22) E.E.P. Hamilton und R. Robinson, *J.Chem.Soc.* 109, 1029 (1916)
- 23) N.J. Leonard und V.W. Gash, *J.Amer.Chem.Soc.* 76, 2781 (1954)
- 24) H. Böhme, *Angew.Chem.* 68, 224 (1956)
- 25) G. Opitz und H.W. Schubert, *Angew.Chem.* 70, 247 (1958)
- 26) H. Böhme, H. Ellenberg, O.E. Herboth und W. Lehnert, *Chem.Ber.* 92, 1608 (1959)
- 27) G. Opitz, H. Hellmann und H.W. Schubert, *Liebigs Ann.Chem.* 623, 117 (1959)
- 28) G. Opitz und A. Griesinger, *Liebigs Ann.Chem.* 665, 101 (1963)
- 29) E.J. Stamhuis und W. Maas, *Rec.Trav.Chim.Pays-Bas* 82, 1155 (1963), *J.Org.Chem.* 30, 2160 (1965)
- 30) J. Elguero, R. Jacquier und G. Tarrago, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4719
- 31) A.R. Katritzky und R.A.Y. Jones, *Chem.Ind. (London)* 1961, 722
- 32) A.R. Katritzky und R.E. Reavill, *J.Chem.Soc.* 1963, 753
- 33) G.H. Alt und A.J. Speziale, *J.Org.Chem.* 30, 1407 (1965)

- 34) H.E.A. Kramer und R. Gompper, Tetrahedron Lett. 1963, 969
- 35) G. Opitz und W. Merz, Ann. 652, 139 (1962)
- 36) W. Wislicenus, Chem.Ber. 20, 2931 (1887)
- 37) P.L. De Benneville und J.H. Macartney, J.Amer.Chem.Soc. 72, 3725 (1950)
- 38) V.K. Antonov und A.Ya. Berlin, Zhur. Obsheei Khim. 29, 4003 (1959); G.A. 54, 20821f
- 39) H.E.A. Kramer, Z.Phys. Chem. (Frankfurt) 44, 82 (1956)
- 40) vergl. L. Alais, P. Angibeaud und R. Michelot, C.R.Acad.Sci.Ser. C 269, 158 (1969)
- 41) F. Knoll und U. Krumm, Chem.Ber. 104, 31 (1971)
- 42) S. Ruhemann und A.V. Cunningham, J.Chem.Soc. 75, 954 (1899)
- 43) J.B. Hendrickson und J.R. Sufrin, Tetrahedron Lett. 17, 1513 (1973)
- 44) H.G.O. Becker, J.prakt.Chem. 12, 294 (1961)
- 45) R. Merenyi in H. Böhme und H.G. Viehe, Chemistry of organic iminiumsalts, Wiley-Interscience im Druck
- 46) LeRoy F. Johnson und William C. Jankowski, Carbon-13 NMR Spectra, Spectr.Nr. 136, John Wiley & Sons New York, London, Sidney, Toronto (1972)
- 47) J.B. Stothers, Carbon-13 NMR-Spectroscopy, 375, Academic Press New York and London (1972)
- 48) M. Sommolet, C.R.Acad.Sci. 183, 302 (1926)
- 49) C.R. Hauser und D. Lednicer, J.Org.Chem. 24, 48 (1959)
- 50) G. Opitz, A. Griesinger und H.W. Schubert, Liebigs Ann. Chem. 665, 91 (1963)
- 51) H. Böhme, L. Koch und E. Köhler, Chem.Ber. 95, 1849 (1962)

- 52) J. Gloede, J. Freiberg, W. Bürger, G. Ollmann und H. Groß, Arch.Pharm. (Weinheim) 302, 354 (1969)
- 53) H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung 246 ff., Verlag Chemie, Weinheim 1960
- 54) E. Graf und M. Graser, Arch.Pharm. (Weinheim) 302, 665 (1969)
- 55) T. Posner, Liebigs Ann.Chem. 389, 76 (1912)
- 56) W.M. Rodionow und E.A. Postowskaja, J.Amer.Chem.Soc. 51, 845 (1929)
- 57) E. Profft und F.J. Becker, J.prakt.Chem. 30, 18 (1965)
- 58) R.D. Desai, J.Chem.Soc. 1932, 1079, 1038
- 59) H.C. Smitherman und L.N. Ferguson, Tetrahedron 24, 930 (1968)
- 60) D. Vorländer, Z.Anal.Chem. 77, 260 (1929)
- 61) H.J. Roth und G. Langer, Arch.Pharm. (Weinheim) 301, 831 (1968)
- 62) H. Böhme, F. Martin und R. Matusch, unveröffentlicht
- 63a) I.A. Zaitsev, M.M. Shestaeva und V.A. Zagorevskii, Zh. Organ. Khim. 2, 1769 (1966)
[C.A. 66, 55194j (1967)]
- b) I.A. Zaitsev, M.M. Shestaeva und V.A. Zagorevskii, Russ. Pat. 1 144 304/23-4 (24.3.1967)
[C.A. 77, 114056t (1972)]
- 64) D.T. Mowry, W.H. Yanko und E.L. Ringwald, J.Amer.Chem. Soc. 69, 2358 (1947)
- 65) vergl. E.S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, 401, Verlag Chemie, Weinheim 1962
- 66) B. Holmquist und T.C. Bruice, J.Amer.Chem.Soc. 91, 2993 (1969)
R.F. Pratt und T.C. Bruice, J.Amer.Chem.Soc. 92, 5956 (1970)

- 67) D.S. Campbell und C.W. Lawrie,
Chem. Commun. 1971, 355
- 68) R.D. Haworth, A.H. Lamberton und D. Woodcock,
J.Chem.Soc. 1947, 182
- 69) H.G. Reiber und T.D. Stewart, J.Amer.Chem.Soc. 62,
3026 (1940)
- 70) W. Lange, Ber.Deut.Chem.Ges. 59, 2110 (1926)

Lebenslauf

- 31.12.1945 Geboren als Sohn des Dipl.-Ing.
Adolf Grätzel von Grätz und seiner
Ehefrau Charlotte, geb. Schimsa,
in Calbe/Saale
- 1.4.1952 - 31.3.1956 Besuch der Volksschule in Halle/Westf.
- 1.4.1956 - 31.3.1959 Besuch des Staatl.-Städt. Gymnasiums
in Bielefeld
- 1.4.1959 - 31.3.1965 Besuch des Max-Planck-Gymnasiums
in Bielefeld (mathematisch-natur-
wissenschaftlicher Zweig)
- 24.2.1965 Abitur
- 1.4.1965 - 31.3.1967 Praktikum in der Westfalen-Apotheke
in Heepen b. Bielefeld
- 23.2.1967 Pharmazeutische Vorprüfung
- 1.4.1967 - 31.3.1968 Grundwehrdienst
- SS 1968 - WS 1970/71 Pharmaziestudium an der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn
- 7.4.1971 Pharmazeutisches Staatsexamen
- SS 1971 - SS 1974 Chemiestudium an der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn
- 2.3.1973 Heirat mit der Apothekerin
Renate Wenders aus Kassel,
1974 Geburt eines Sohnes
- SS 1973 Beginn der vorliegenden Dissertation
am Pharmazeutischen Institut unter
der Leitung von Herrn Professor
Dr. Dr. h. c. H. Böhme

2.5.1974	Approbation als Apotheker
15.7.1974	Diplom im Fach Chemie
ab SS 1973	Wissenschaftlicher Angestellter

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Aurich, Bäßler, Berndt, Böhme, Büsing, Dimroth, Ebel,
Follmann, Försterling, Haake, Hartke, Hoffmann, Kating,
Kindl, Krieglstein, List, Luck, Maier, Nöth, Nultsch,
Schmitz, Schweig, Seitz, Stamm, Unterhalt, Walcher,
Wichtl.

